

# Ocena korelacji ekspresji genów SIRT2 - SIRT7 oraz funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych nawracających

## Streszczenie

Zaburzenia depresyjne stanowią jedne z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Ich częstość występowania nadal dynamicznie wzrasta. Choć etiologia zaburzeń depresyjnych nie została dotychczas w pełni poznana, przyjmuje się że podłoże depresji jest wieloczynnikowe. Wśród przyczyn powstawania depresji na szczególną uwagę zwracają czynniki biologiczne, takie jak zaburzenia neuroprzebieżności, zmiany strukturalne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, czynniki genetyczne, zmiany epigenetyczne, dysregulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i czynniki zapalne. W ostatnich latach wskazano również, że w powstawaniu zaburzeń depresyjnych może być zaangażowana rodzina wieloczynnościowych białek, sirtuin. Najlepiej poznana pod tym względem jest sirtuina 1 a prace na temat jej udziału w patofizjologii depresji są nieporównywalnie liczniejsze niż na temat udziału pozostałych sześciu przedstawicieli tej rodziny.

Wobec faktu, że liczba prac na temat sirtuin 2-7 u chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi jest niezwykle mała, uznano, że poszerzenie wiedzy na ich temat może stanowić ciekawe wyzwanie badawcze. **Postanowiono sprawdzić czy ekspresja genów sirtuin wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, różni się od ekspresji sirtuin wśród osób zdrowych.** Jeżeli istnieją różnice między ekspresją genów dla sirtuin 2-7 między osobami chorymi i zdrowymi, to równie interesujące byłoby sprawdzenie czy nasilenie ekspresji tych genów koreluje z nasileniem występujących w przebiegu choroby zaburzeń poznawczych i przebiegiem depresji. W związku z tym postanowiono sprawdzić, **czy istnieje korelacja między ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych u chorych leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających, oraz czy istnieje korelacja pomiędzy ekspresją wymienionych genów a zmiennymi klinicznymi u chorych w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających.**

## Cele pracy:

- 1. Porównanie ekspresji genów sirtuin 2-7 wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi z ekspresją genów sirtuin wśród osób zdrowych.**

**2. Ocena czy istnieje korelacja między ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych u chorych leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających.**

**3. Ocena czy istnieje korelacja pomiędzy ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a zmiennymi klinicznymi u chorych w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających.**

## **Material i metody**

Do **grupy badanej** włączono retrospektywnie 72 chorych, którzy byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi z zaburzeniami psychicznymi pod postacią zaburzeń depresyjnych nawracających. Z bazy danych Kliniki wyselekcjonowano chorych, na których temat istniały w bazie wszystkie dane kliniczne i molekularne, które planowano poddać analizie. Do **grupy porównawczej** włączono retrospektywnie zbliżoną liczbowo do grupy badanej grupę zdrowych ochotników (74 osoby), z negatywnym wywiadem w kierunku chorób psychicznych, na których temat baza danych Kliniki zawierała wszystkie potrzebne do prowadzonej analizy informacje kliniczne i molekularne.

Zgromadzono następujące dane: poziomy ekspresji mRNA sirtuin 2-7, wyniki 21 testów oceny funkcji poznawczych oraz dane kliniczne opisujące przebieg ich choroby. Dokonano analizy pozyskanych danych pod kątem: różnic poziomów ekspresji mRNA sirtuin 2-7 między grupą chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi i osób zdrowych, korelacji między poziomami ekspresji mRNA sirtuin 2-7 a wynikami oceny funkcji poznawczych w grupie chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, korelacji między poziomami ekspresji mRNA sirtuin 2-7 a danymi klinicznymi opisującymi przebieg choroby w grupie chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi.

Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej nr RNN/137/17/KE oraz RNN/303/18/KE. Pobieranie materiału biologicznego badania było objęte zgodą Komisji Bioetycznej nr RNN/566/08/KB.

## **Wyniki**

Poziom ekspresji genów dla wszystkich badanych sirtuin (2-7) różnił się istotnie statystycznie między badanymi grupami. Poziom ekspresji genów sirtuiny 2, sirtuiny 3, sirtuiny 4, sirtuiny 5 i sirtuiny 7 był istotnie statystycznie wyższy wśród osób z zaburzeniami

depresyjnymi nawracającymi (grupa badana) niż wśród osób zdrowych (grupa porównawcza). Odwrotnie, poziom ekspresji genu sirtuiny 6 był istotnie statystycznie wyższy wśród osób zdrowych (grupa porównawcza) niż wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (grupa badana).

Stwierdzono istnienie jedynie 3 korelacji istotnych statystycznie spośród 126 testowanych korelacji między poziomem ekspresji genów sirtuin 2-7 a wynikami oceny funkcji poznawczych. Stwierdzono istotne statystycznie korelacje między poziomem ekspresji genu sirtuiny 4 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w skali Stroopa B dla czasu (współczynnik korelacji rang Spearmana: 0.29;  $p=0,01$ ), poziomem ekspresji genu sirtuiny 7 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w Kalifornijskim Teście Uczucia się Językowego CVLT2 (współczynnik korelacji rang Spearmana: 0.24;  $p=0,04$ ) oraz między poziomem ekspresji genu sirtuiny 7 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w Skali SIET surowe (współczynnik korelacji rang Spearmana: 0.27;  $p=0,03$ ). Stwierdzono również, że trzy korelacje znajdowały się na granicy istotności statystycznej ( $p=0,05$ ). Były to korelacje między poziomem ekspresji genu sirtuiny 4 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w Teście Łączenia Punktów Reitana B (TMT B) (współczynnik korelacji rang Spearmana: 0.23) oraz między poziomem ekspresji genu sirtuiny 7 a wynikami oceny funkcji poznawczych w skali Fluencji Słownej w kategoriach „zwierzęta” (współczynnik korelacji rang Spearmana: 0.23) i w kategorii „litera K” (współczynnik korelacji rang Spearmana: 0.23).

Stwierdzono istnienie jedynie 2 korelacji istotnych statystycznie spośród 42 testowanych korelacji między poziomem ekspresji genów sirtuin a zmiennymi klinicznymi. Stwierdzono istotne statystycznie ujemne korelacje między poziomem ekspresji genów dwóch sirtuin, 3 (współczynnik korelacji rang Spearmana: -0,28;  $p=0,02$ ) i 6 (współczynnik korelacji rang Spearmana: -0,36;  $p=0,0021$ ), a wynikiem w skali depresji Hamiltona w dniu przyjęcia do szpitala.

## **Wnioski**

1. Ekspresja genów dla sirtuin 2-7 wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi istotnie różni się od ekspresji tych genów wśród osób zdrowych.
2. Wykazano istnienie jedynie trzech korelacji ze stu dwudziestu sześciu badanych między ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych u chorych

z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi. Cechował je niski współczynnik korelacji a ich istotność statystyczna była bliska założonego progu istotności.

Były to korelacje między poziomem ekspresji genu sirtuiny 4 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w skali Stroopa B dla czasu, poziomem ekspresji genu sirtuiny 7 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w Kalifornijskim Teście Ucznia się Językowego CVLT2 oraz między poziomem ekspresji genu sirtuiny 7 a wynikiem oceny funkcji poznawczych w Skali SIET surowe.

3. Wykazano istnienie jedynie dwóch korelacji z czterdziestu dwóch badanych między ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a zmiennymi klinicznymi u chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi. Cechował je niski współczynnik korelacji a ich istotność statystyczna była bliska założonego progu istotności. Były to ujemne korelacje między poziomem ekspresji genów sirtuin 3 i 6 a wynikiem oceny w skali depresji Hamiltona w dniu przyjęcia do szpitala.

**Słowa kluczowe:** sirtuina, zaburzenia depresyjne nawracające, funkcje poznawcze, skala depresji Hamiltona

## **Abstract**

Depressive disorders are one of the most common mental disorders. Their incidence dynamically increases. Although the etiology of depressive disorders has not yet been fully understood, it is assumed that the underlying cause of depression is multifactorial. Among the causes of depression, biological factors such as neurotransmission disorders, structural changes within the central nervous system, genetic and epigenetic factors, dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory factors, are listed. In recent years, it has also been pointed out that a family of multifunctional proteins, sirtuins, may be involved in the depressive disorders. Sirtuin 1 is well known and the burden of knowledge about its role in pathophysiology of depression is larger than knowledge about a role of the remaining sirtuins taken together.

Due to the fact that the number of studies on sirtuins 2-7 in patients with recurrent depressive disorders is extremely small, expanding a knowledge about them seems to be an interesting research challenge. At first it should be found whether expression of sirtuins 2-7 is different in patients with recurrent depressive disorders from expressions of these sirtuins in healthy people. If the expression of sirtuin genes in patients is different from healthy people, it would be equally interesting to check whether the levels of expression of these genes correlate with the severity of cognitive disorders occurring in the course of the disease and the course of depression.

**Aim of the study** was to answer posed questions:

1. Are levels of expression of sirtuins 2-7 genes among patients with recurrent depressive disorders significantly different from the levels of expression of these genes among healthy people.
2. Are there correlations between gene expression levels for sirtuins 2-7 and the severity of cognitive impairment in patients suffering from recurrent depressive disorders.
3. Are there correlations between gene expression levels of these genes and clinical variables in patients with recurrent depressive disorders.

## **Material and methods**

Seventy-two patients who were hospitalized at the Department of Adult Psychiatry, Medical University of Lodz with mental disorders in the form of recurrent depression disorders composed a study group. From the Department's database, patients who were described by all necessary clinical and molecular data were selected. A comparative group was composed of 74 healthy volunteers with a negative history of mental diseases. Complete clinical and molecular data about these volunteers were extracted from Department's database.

Following data were collected: sirtuin 2-7 mRNA expression levels, results of 21 cognitive assessment tests, clinical parameters describing patients' disease. The obtained data were analyzed in order to find differences in sirtuin 2-7 mRNA expression levels between the group of patients suffering from recurrent depressive disorder and healthy people, correlations between levels of expression of sirtuin 2-7 mRNA and the results of cognitive assessment in the group of patients with recurrent depressive disorder, correlation between levels of sirtuin 2-7 mRNA expression and clinical data describing the course of the disease in the group of patients with recurrent depressive disorder.

The study was conducted after obtaining the consent of the Bioethics Committee No. RNN/137/17/ KE and No. RNN/303/18/ KE. The collection of biological research material was conducted after obtaining the consent of the Bioethics Committee No. RNN /566/08/ KB.

## **Results**

The levels of gene expression of sirtuins 2-7 differed statistically significantly between the examined groups. The levels of expression of the sirtuin 2, sirtuin 3, sirtuin 4, sirtuin 5 and sirtuin 7 genes were statistically significantly higher among people with recurrent depressive disorders (study group) than among healthy people (comparative group). Conversely, the level of expression of the sirtuin 6 gene was statistically significantly higher among healthy subjects (comparative group) than among patients with recurrent depressive disorders (study group).

There were only 3 statistically significant correlations out of 126 tested, between the level of sirtuin 2-7 gene expression and the results of cognitive assessment. There were statistically significant positive correlations between the level of expression of the sirtuin 4 gene and the result of the assessment of cognitive functions on the Stroop B scale for time (R Spearman: 0,29;  $p=0,01$ ), the level of expression of the sirtuin 7 gene and the result of the

assessment of cognitive functions in the California Language Learning Test CVLT2 (RSpearman: 0,24;  $p=0,04$ ) and between the level of expression of the Sirtuin 7 gene and the result of the assessment of function cognitive scale SIET raw (R Spearman: 0,27;  $p=0,03$ ). Next three correlations were on the threshold of statistical significance ( $p=0.05$ ). These were the correlations between the level of expression of the Sirtuin 4 gene and the result of the assessment of cognitive functions in the Reitan B Punt Test (TMT B) (R Spearman: -0,23) and between the level of expression of the sirtuin 7 gene and the results of the assessment of cognitive functions on the Verbal Fluency scale in the categories "animals" (R Spearman: -0,23) and "letter K" (R Spearman: -0,23).

There were only 2 statistically significant correlations out of 42 tested, between the level of sirtuin gene expression and clinical variables and demographics. There were statistically significant negative correlations between the level of gene expression of two sirtuins, 3 (R Spearman: -0,28;  $p=0,02$ ) and 6 (R Spearman: -0,36;  $p=0,0021$ ), and the result of the mental state assessment on the Hamilton scale on the day of admission to the hospital.

## **Conclusions**

1. Expression of genes for sirtuins 2-7 among patients with recurrent depressive disorders is significantly different from the expression of these genes among healthy persons.
2. There were only three correlations between gene expression for sirtuins 2-7 and the severity of cognitive impairment in patients treated for recurrent depressive disorders.

The existing three correlations from one hundred and twenty-six subjects were characterized by a low correlation coefficient and the statistical significance of these correlations was close to the assumed threshold. There were statistically significant correlations between the level of expression of the Sirtuin 4 gene and the result of the assessment of cognitive functions on the Stroop B scale for time, the level of expression of the Sirtuin 7 gene and the results of the assessment of cognitive functions in the California Language Learning Test CVLT2 and in scale SIET raw.

3. There were only two correlations between gene expression for sirtuins 2-7 and clinical variables in patients with recurrent depressive disorders. These two correlations from 42 tested were characterized by a low correlation coefficient and the statistical significance of these correlations was close to the assumed threshold. There were statistically significant correlations

between the level of gene expression of two sirtuins, 3 and 6, and the result of the mental state assessment on the Hamilton scale on the day of admission to the hospital.

**Key words:** sirtuin, recurrent depressive disorders, cognitive functions, Hamilton scale of depression assessment