

Lek Mateusz Kowalczyk

Streszczenie pracy

„Związek polimorfizmu genów dojrzewania mikro RNA z depresją”

Promotor pracy: dr hab. n. zdr. Monika Talarowska prof. UŁ

Promotor pomocniczy: prof. dr hab. n. biol. Tomasz Popławski

Recenzenci: prof. dr hab. n med. Agata Filip

dr hab. n med. Wojciech Gruszczyński prof. SAN

Choroby mózgu należą do najbardziej obciążających Europę społecznie i ekonomicznie schorzeń . Spośród chorób mózgu ponad 60% kosztów społecznych i ekonomicznych generują zaburzenia psychiczne, głównie zaburzenia depresyjne i lękowe . Roczna chorobowość z powodu depresji w populacji osób dorosłych mieści się w przedziale 6–12%, a wśród osób powyżej 65. roku życia, według różnych źródeł, waha się od 5% do nawet 30% .

W ciągu ostatnich dziesięcioleci naukowcy skupili się na identyfikacji mechanizmów związanych z depresją podając różne jej hipotezy. W oparciu o te badania opublikowano wytyczne leczenia depresji podając jako leczenie pierwszego rzutu między innymi selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz inne leki, w tym bupropion, mirtazapinę i wortioksetynę. Około jedna trzecia leczonych pacjentów z depresją zgłasza jednak niewielką poprawę symptomatologii lub jej brak, co kończy się przerwaniem terapii, pogorszeniem objawów a nawet myślami samobójczymi.

Zaczęto poszukiwać nowych strategii terapeutycznych depresji. Zrozumienie roli miRNA w transkrypcji i translacji genów doprowadziło do rosnącego zainteresowania ich miejscem w dysfunkcji molekularnej MDD. Badania wykazały, że polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w genach miRNA są związane z depresją. Szczególnie interesujące są spostrzeżenia, że niektóre polimorfizmy genu miRNA dotyczą kilku genów związanych z

zapaleniem. Jest to istotne, ponieważ uważa się, że u podłoża MDD leżą zmienione szlaki zapalne. Dotychczas nie spotkano badań w których analizowano powiązanie pomiędzy polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (SNP) genów dojrzewania miRNA a ryzykiem depresji u osób polskiej populacji.

Celem badań własnych była ocena związku depresji z polimorfizmami pojedynczego nukleotydu w genach: DROSHA (rs 6877842 ; rs 10719), DGCR8 (rs417309 ; rs 3757) , XPO5 (rs11077), RAN (rs14035), DICER1 (rs 3742330), TARBP2 (rs 784567), AGO1 (rs636882), AGO2 (rs 4961280; rs 2292779; rs 2977490), GEMIN3 (rs197388), GEMIN4 (rs7813; rs 3744741) u pacjentów Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i Specjalistycznego Psychiatrycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Łodzi, Szpital im. J. Babińskiego , ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź.

Łącznie przebadano 218 osób. w tym grupa badana n=101, grupa odniesienia n=117.

Wszyscy uczestnicy badania podali swoje imię i nazwisko, płeć, wiek oraz wypełnili *Skalę Depresji Hamiltona* – wyniki tej skali pozwoliły zakwalifikować pacjentów do grupy badanej i wykluczyć z grupy odniesienia. Uzyskanie 8 i więcej punktów kwalifikowało do grupy badanej. Grupa odniesienia to osoby, które uzyskały 0–7 pkt.

Zakwalifikowanie pacjentów do badanej grupy oparte było również na kryteriach diagnostycznych zawartych w ICD-10: dla epizodu depresyjnego (F32) oraz zaburzeń depresyjnych nawracających (F33.0 - F33.8). W obu grupach wykluczeni z badań byli pacjenci z przewlekłymi chorobami zapalnymi, ze schorzeniami neurologicznymi, z zaburzeniami na podłożu organicznym, w trakcie leczenia onkologicznego, metabolicznie niewyrównani, z urazami (w tym głowy), z chorobami autoimmunologicznymi; uzależnieni od leków psychotropowych i narkotyków oraz niewyrażający zgody na udział w badaniach.

Każda z badanych osób wyrażała pisemną zgodę na udział w badaniu zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Komisję Bioetyki UM w Łodzi, nr: RNN/402/18 KE z dnia 10 grudnia 2018 r. W grupie badanej i porównawczej była pobierana krew do badań w ilości 5 ml przez wykwalifikowany personel medyczny w dniu włączenia do eksperymentu. Ocena polimorfizmu genów dojrzewania mikroRNA przeprowadzana była w Zakładzie Chemii i Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Uzyskano następujące wyniki:

W grupie badanej z zaburzeniami depresyjnymi około 3% miało bardzo ciężkie, ponad 60% ciężkie, około 21% umiarkowane i 11% łagodne nasilenie objawów zaburzeń depresyjnych.

Rozkład genotypów dla polimorfizmów rs636882, rs2977490, rs4961280, rs7813, rs3742330, rs784567, rs10719 i rs3757 był zgodny z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga, Rozkłady częstości pozostałych analizowanych polimorfizmów wykazywały odstępstwo od prawa równowagi Hardy'ego-Weinberga ($p < 0,05$). Spośród 15 analizowanych polimorfizmów 8 miało związek z depresją.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano wnioski:

1. Ryzyko wystąpienia depresji zwiększają warianty polimorficzne genów rs10719/DROSHA, rs6877842/DROSHA, rs11077/XPO5, rs 784567/TARBP2, rs197388/GEMIN3, rs3744741/GEMIN4.

2. Zmniejszone ryzyko zachorowania na depresję jest związane z wariantem polimorficznym genu rs4961280/AGO2.

3. Gen rs 7813/GEMIN4 ma dualistyczną rolę ochronną lub zwiększającą ryzyko depresji w zależności od genotypu

Summary

“Relation between polymorphism of microRNA processing genes and depression”

Brain diseases are one of the most aggravating diseases which dominate in the European societies. Over 60% of social and economic costs are generated by mental disorders, mainly depressive and anxiety disorders. The annual incidence of depression in the adult population ranges from 6–12%, and among people over 65 year, according to various sources, it ranges from 5% to as much as 30%. Over the past decades, scientists have focused on identifying the mechanisms related to the occurrence of depression, drawing up various hypotheses. According to these studies, guidelines for the treatment of depression have been published which recommend Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Serotonin

Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), and other drugs including bupropion, mirtazapine, and vortioxetine as first-line drugs. However, about one third of patients with treated depression report little or no improvement in symptoms, leading to treatment discontinuation and worsening symptoms or even suicidal ideation. Therefore, a search for new therapeutic strategies for depression, including those based on miRNA, has been started. Understanding the critical role of miRNAs in gene transcription and translation has led to a growing interest in their role in the molecular dysfunction of major depressive disorders (MDD). Studies have shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in miRNA genes are associated with the occurrence of depressive disorders. Of particular interest is the observation that some miRNA polymorphisms involve several genes related to inflammation. This is important because altered inflammatory pathways are believed to underlie MDD. So far, no studies have been found that analyzed the relationship between the SNP of miRNA maturation genes and the risk of depression in the Polish population.

The aim of the own research was to evaluate the relationship between depression and single nucleotide polymorphisms (SNP) in genes: DROSHA (rs 6877842; rs 10719), DGCR8 (rs417309; rs 3757), XPO5 (rs11077), RAN (rs14035), DICER1 (rs 3742330), TARBP2 (rs 784567), AGO1 (rs636882), AGO2 (rs 4961280; rs 2292779; rs 2977490), GEMIN3 (rs197388), and GEMIN4 (rs7813; rs 3744741) in patients at the Department of Adult Psychiatry at the Medical University of Lodz, J. Babiński Memorial Hospital.

A total of 218 people were examined. Including the study group diagnosed with a depressive episode or recurrent depressive disorders (n = 101), the reference group – healthy (n = 117). All participants of the study provided their first name and surname, gender, age and completed the Hamilton Depression Scale – the results obtained with the use of this scale enabled to qualify patients to the study group and to exclude them from the reference group. Obtaining 8 or more points qualified the participants to the study group. The reference group consisted of people who obtained from 0 to 7 points.

Patients were also qualified to the study group based on the diagnostic criteria included in the International Classification of Diseases (ICD-10): for depressive episode (F32) and recurrent depressive disorders (F33.0 – F33.8). Patients with chronic inflammatory diseases, neurological diseases, organic disorders, undergoing oncological treatment, metabolically decompensated, with injuries (including head injuries), autoimmune diseases, addicted to psychotropic medications and drugs, and those refusing to give consent to participate in the research were excluded from both groups. Each respondent gave their

written consent for the study in accordance with the protocol approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Lodz, No: RNN / 402/18 KE of 10 December, 2018. A sample (5 ml) of blood was collected from the patients of the study and comparative group by the qualified medical personnel on the day of inclusion in the experiment. The assessment of the polymorphism of microRNA maturation genes was carried out at the Department of Chemistry and Medical Biochemistry, Medical University of Lodz.

The following results were obtained:

In the study group with recurrent depressive disorders, approximately 3% of the respondents had very severe and more than 60% severe symptoms of depressive disorders. Moderate and mild intensity of symptoms was noted in 21% and 11% of the respondents, respectively.

The distribution of genotypes for polymorphisms rs636882, rs2977490, rs4961280, rs7813, rs3742330, rs784567, rs10719 and rs3757 was consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium and associated with depression ($p < 0.05$).

According to the obtained results, the following conclusions were formulated:

1. The occurrence of polymorphic variants of genes, rs10719 / DROSHA, rs6877842 / DROSHA, rs11077 / XPO5, rs 784567 / TARBP2, rs197388 / GEMIN3, and rs3744741 / GEMIN4, increases the risk of depression.
2. A reduced risk of depression is associated with the polymorphic variant of the rs4961280 / AGO2 gene.
3. The rs 7813 / GEMIN4 gene has a dual role, protecting or increasing the risk of depression in accordance with the genotype.