



Warszawa, 2021-11-26

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Aleksandry Skiby pt. „Funkcjonowanie poznawcze a ekspresja wybranych genów (SYN1, NLGN4X, NRXN1, FOXP2) w zaburzeniach depresyjnych nawracających” wykonanej w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska poświęcona jest badaniom nad genetycznymi mechanizmami powstawania depresji. We wstępie rozprawy Doktorantka trafnie wskazuje, że depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Często ma przewlekły przebieg, a utrzymujące się objawy powodują, że depresja jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie. Obecnie dostępne leki przeciwdepresyjne nawet po kilku próbach ich stosowania w ponad 30% przypadków nie pozwalają na osiągnięcie pełnego ustąpienia objawów choroby. Z tych powodów podejmowanie badań poszukujących nowych celów terapeutycznych w leczeniu depresji np. poprzez badanie jej podłoża genetycznego i ekspresji genów u chorych na depresję uważam za ważne. Wybór tematu badawczego rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Skiby jest zatem uzasadniony potrzebami poszukiwania nowych metod leczenia tej choroby.

Recenzowana rozprawa doktorska zawiera 172 strony, 45 tabel, 2 ryciny i 61 wykresów oraz 191 pozycji piśmiennictwa. Informacje zawarte w pracy przedstawione są w części teoretycznej obejmującej trzy rozdziały: 1) Zaburzenia depresyjne – charakterystyka, 2) Funkcjonowanie poznawcze w zaburzeniach depresyjnych nawracających, 3) Charakterystyka oraz rola badanych genów oraz w części empirycznej obejmującej cztery rozdziały: 1) Problematyka badań i metodologia, 2) Wyniki badań 3) Dyskusja, 4) Wnioski. Dodatkowo rozprawa rozpoczyna się spisem użytych skrótów i krótkim wstępem oraz zakończona jest streszczeniami w j. polskim i j. angielskim, spisem piśmiennictwa, spisem tabel, rycin i wykresów, które ułatwiają odszukiwanie przedstawionych w rozprawie wyników badań. Rozprawa zawiera również osiem załączników. Pierwszy z nich zawiera pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na temat protokołu badania, kolejne załączniki przedstawiają kwestionariusze, skale kliniczne i testy poznawcze, które wykorzystano w badaniu do oceny czynników socjodemograficznych, objawów depresyjnych oraz funkcji poznawczych. Praca doktorska przygotowana jest starannie, przekazywane treści i

wyniki są uporządkowane w adekwatnie zatytułowanych podrozdziałach oraz właściwie opisanych tabelach, wykresach i rycinach.

Pierwszy z rozdziałów rozprawy przedstawia podsumowanie aktualnej wiedzy na temat epidemiologii zaburzeń depresyjnych, klasyfikacji zaburzeń depresyjnych oraz ich patogenezę. Bardzo przystępnie Doktorantka opisała w nim hipotezy psychologiczne rozwoju zespołów depresyjnych, lekturę tego fragmentu części teoretycznej rozprawy można polecić każdej osobie zainteresowanej współczesnymi poglądami na temat patogenezę depresji. Rozdział pierwszy zawiera jednak również kilka istotnych omyłek, być może wynikających ze skrótów myślowych.

Na stronie 11 zawarte jest stwierdzenie, że „około 20% pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN) doświadcza dwóch faz remisji w ciągu życia, a 60% trzech lub więcej”, a jako pozycja piśmiennictwa cytowany jest przegląd systematyczny konsorcjum Cochrane dotyczący roli ćwiczeń fizycznych w leczeniu depresji. Przedstawiona informacja dotyczy nie faz remisji tylko faz choroby, a więc liczby epizodów depresyjnych.

Na stronie 12 podana jest błędna informacja „W klasyfikacji DSM-5 zaburzenia depresyjne są zaklasyfikowane jako zaburzenia dwubiegunowe typu I (bipolar I disorder).” Zaburzenia dwubiegunowe są w klasyfikacji DSM-5 osobną od depresji grupą diagnostyczną. W rozdziale zaburzenia depresyjne ujętych jest natomiast siedem zaburzeń, w tym większe zaburzenie depresyjne (major depressive disorder, MDD) odpowiadające zaburzeniom depresyjnym nawracającym w klasyfikacji ICD-10, które są tematem badań w rozprawie.

Na stronie 15 w sposób zbyt skrócony opisana jest rola szlaku kynureninowego w patogenezie depresji, który jest jednym ze szlaków przemiany tryptofanu, ale nie jest on związany z przemianą tryptofanu w serotoninę i melatoninę, ponieważ jest on do tej przemiany szlakiem konkurencyjnym.

Rozdział drugi zawiera bardzo przystępnie opisane zaburzenia funkcji poznawczych w depresji, co jest kolejnym mocnym punktem teoretycznej części rozprawy. Wkradł się jednak błąd w opisie aspektów biologicznych. Stwierdzenie „W grupie zaburzeń depresyjnych nawracających często występują zmiany strukturalne mózgu o charakterze zanikowym oraz naczyniopochodnym” po pierwsze nie jest poparte żadnym cytowaniem, po drugie nie jest zgodne z zasadami diagnozowania przyczyny depresji. Taki wynik neuroobrazowania mózgu powoduje, że najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem staje się diagnoza organicznych zaburzeń nastroju, a nie zaburzeń depresyjnych nawracających.

W rozdziale trzecim omówione są badane geny: synapsyna 1, neuroligina 4, neureksyna 1, gen FOXP2. Wiedza przekazana w tym rozdziale jest bez wątpienia nowa lub mało znana dla

większości lekarzy psychiatrów w Polsce, co świadczy o tym, że temat pracy doktorskiej wyróżnia się na tle innych badań naukowych prowadzonych w Polsce w obszarze psychiatrii.

Rozdział pierwszy części empirycznej rozprawy przedstawia założenia i cel pracy, opis procedury badania oraz grup badawczych oraz charakterystykę metod badawczych. Cele pracy i hipotezy badawcze obejmują aż 6 punktów, podanych na stronie 31 i 32 rozprawy. Cztery z nich dotyczą badanych genów i w mojej ocenie przedstawiają rzeczywiście nowe aspekty badań. Dwa pozostałe dotyczące porównania funkcjonowania poznawczego pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi z grupą osób zdrowych oraz oceny wpływu zmiennych socjodemograficznych na funkcjonowanie poznawcze w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi i grupie zdrowych osób oraz przebieg kliniczny choroby, przedstawiają wiedzę dobrze znaną i opisaną. Ich ujęcie w rozprawie choć nie jest w mojej ocenie potrzebne, potwierdza z drugiej strony, że pomiary wykonane przez Doktorantkę są rzetelne, ponieważ pokrywają się w tych dwóch punktach z aktualnym stanem wiedzy.

W opisie procedury badawczej jako kryterium włączenia do badania wskazane jest rozpoznanie zaburzeń depresyjnych nawracających. Na tej samej stronie zawarta jest jednak informacja, że w przypadku 29 osób zdiagnozowano pierwszy epizod choroby. Zatem te osoby nie spełniały kryterium zaburzenia depresyjnego nawracającego, dla którego rozpoznania konieczne jest stwierdzenie dwóch lub większej liczby epizodów depresyjnych. W opisie grup badanych wyraźnie widoczne są różnice pomiędzy grupą badaną w wieku, 11 lat porównując średnie wieku oraz 18 lat porównując mediany, i w odsetku osób z wyższym wykształceniem, który jest znacznie większy w grupie kontrolnej. W tabeli pierwszej brak jest analizy statystycznej, wskazującej czy różnice te są istotne. Nawet jeśli tak nie jest, to biorąc pod uwagę, że wiek wpływa na ekspresję badanych genów oraz, że zarówno wiek jak i stopień wykształcenia wpływają na sprawność funkcji poznawczych, tak znaczne różnice w charakterystyce demograficznej badanych grup są istotnym ograniczeniem pracy.

Opis wykonywanych badań funkcji poznawczych z użyciem testów neuropsychologicznych, oceny objawów depresyjnych z użyciem skali depresji Hamiltona oraz metody oceny ekspresji genów opisane są starannie. Oceny te były wykonywane dwukrotnie w dniu zakwalifikowania do badania oraz po zakończonym cyklu leczenia depresji w licznych grupach osób. Wkład pracy Doktorantki w wykonanie badań zasługuje bez wątpienia na docenienie.

Rozdział drugi części empirycznej przedstawia wyniki badań starannie opisane oraz przedstawione w tabelach oraz na wykresach. W tabeli 9 zastanawia mnie wynoszący 1,0 współczynnik korelacji pomiędzy ekspresją genu FOXP2 na poziomie mRNA i na poziomie

białka. Dla żadnego innego genu nie stwierdzono nawet umiarkowanie silnych korelacji w takich zależnościach. Nie stwierdzono jej także w grupie kontrolnej. Jak można wytłumaczyć 100% zgodność pomiędzy ekspresją genu FOXP2 na poziomie mRNA i białka w grupie chorych na zaburzenia depresyjne nawracające i brak takiego wyniku w grupie osób zdrowych? W grupie osób zdrowych silną korelację pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA i białka stwierdzono natomiast dla genu Neureksyny 1, w tekście opisana jest ona jako 0,98 w tabeli 10 jako 0,95. W grupie osób chorych na zaburzenie depresyjne wynosiła ona 0,28. Ponownie nasuwa pytanie skąd tak duże różnice.

Strony 55 do 62 przedstawiają analizę zależności pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi i w grupie zdrowych osób. Opis tych wyników w tekście jest mało przystępny, ratunkiem dla czytelnika są dwie staranne tabele. Biorąc pod uwagę, jak dla wielu par zmiennych oceniano korelacje, powstaje jednak pytanie, czy użycie nieskorygowanej wartości  $p < 0,05$  jest zasadne w tym przypadku.

Od strony 86 przedstawione są wyniki wpływu zmiennych dotyczących przebiegu klinicznego choroby na funkcjonowanie poznawcze w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi. Chorzy, którzy doświadczyli do 3 epizodów depresyjnych zostali porównani z tymi, którzy przebyli ponad 3 epizody depresyjne. Brak jest jednak informacji, czy obie grupy nie różniły się istotnie wiekiem. Można tak przypuszczać, ponieważ czas trwania choroby i liczba przebytych epizodów powiązane są z wiekiem chorującej osoby. Z tego powodu nie jest pewien czy przedstawione dane na temat wpływu liczby epizodów choroby i hospitalizacji nie wynikają z różnic w wieku pomiędzy porównywanymi grupami.

Od strony 92 przedstawiona jest ocena korelacji pomiędzy ekspresją badanych genów na poziomie mRNA oraz na poziomie białka w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi w 1 i 2 pomiarze. Są to dane ciekawe, zastanawia mnie jednak dlaczego nie wykonano także analizy zmian poziomu ekspresji tych genów, co jest standardowym postępowaniem w medycynie. Lekarz sprawdza, czy parametry laboratoryjne rosną czy spadają, a nie jak z sobą korelują.

W dyskusji zawartej w rozdziale 3 części empirycznej rozprawy słusznie Doktorantka wskazuje na nowatorski charakter jej badań, to że literatura naukowa zawiera niewiele doniesień na temat ekspresji badanych genów w grupie pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych. Podkreśla także główne wyniki wykonanych badań oraz wskazuje na ważne ograniczenia metodologiczne pracy, które określa terminem „Limitacje”. Należą do nich znaczące różnice wieku oraz wykształcenia pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Rozdział 4 zawiera podsumowane w sześciu punktach wnioski z wykonanego badania.

Podsumowując przedstawiona przez mgr Aleksandrę Skibę praca doktorska pt. „Funkcjonowanie poznawcze a ekspresja wybranych genów (SYN1, NLGN4X, NRXN1, FOXP2) w zaburzeniach depresyjnych nawracających” opisuje oryginalny, ciekawy i starannie uzasadniony projekt badawczy. Doktorantka wykazała się w nim umiejętnościami oceny w trzech obszarach: wykonywanie testów neuropoznawczych, ocena kliniczna nasilenia depresji oraz oznaczenia ekspresji genów. Badania wymagały od niej także umiejętności komunikacji z osobami chorymi na depresję, którzy stanowią grupę pacjentów trudną do zmotywowania do udziału w projektach badawczych, szczególnie takich, które wymagają wykonywania złożonych zadań. Podkreślić należy także wysiłek, który Doktorantka musiała włożyć w dwukrotne zbadanie tak licznej grupy pacjentów. Sama praca doktorska jest napisana oraz opracowana graficznie starannie. Doktorantka nie ustrzegła się w niej kilku błędów. Być może udałoby się ich uniknąć ograniczając rozprawę do opisu zagadnień nowych, czyli badań ekspresji genów, a pomijając aspekty, które były już wielokrotnie badane i opisane. Największym ograniczeniem pracy są różnice w doborze grup pod kątem wieku i wykształcenia, co Doktorantka zauważa i co świadczy, o tym że poznała metodologię badań naukowych, właściwie przedstawia i interpretuje wyniki.

Na podstawie wykonanej oceny stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w wymaganiach ustawowych dla rozpraw doktorskich. Na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Radzie Wydział Medycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie mgr Aleksandry Skiby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Adam Wichniak  
Kierownik III Kliniki Psychiatrycznej  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie