

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi*  
*Wydział Lekarski*

**Aleksandra Skiba**

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

***Funkcjonowanie poznawcze a ekspresja  
wybranych genów (SYN1, NLGN4X, NRXN1,  
FOXP2) w zaburzeniach depresyjnych  
nawracających***

Praca na stopień

doktora nauk medycznych

Promotor: **dr hab. n. zdr. Monika Talarowska, prof. UŁ**

Łódź, 2021

## Streszczenie

**WSTĘP:** Zaburzenia depresyjne to jedna z głównych przyczyn hospitalizacji psychiatrycznych oraz jedna z głównych przyczyn niepełnosprawności na całym świecie. Prognozy wskazują na stałe zwiększanie się liczby chorych, szczególnie w krajach rozwijających się. Obecnie przyjmuje się, że uwarunkowania tego zaburzenia mają charakter wieloczynnikowy: biologiczny, psychologiczny i społeczny. Zaburzenia depresyjne są poważnym problemem zdrowotnym, które często prowadzi do dezorganizacji w życiu zawodowym, rodzinnym i społecznym chorych. Często występują również jako objawy towarzyszące innym chorobom.

**CEL PRACY:** Wobec tego faktu, za cel pracy postawiono sobie poznanie ekspresji genów: synapsyna 1 (SYN1), neuroligina 4X (NLGN4X), neureksyna 1 (NRXN1), białko kodowane w komórkach ludzkich poprzez gen FOXP2 (FOXP2) na poziomie mRNA oraz na poziomie białka, ocenę funkcjonowania poznawczego oraz przebiegu klinicznego i nasilenia objawów depresji w grupie pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających.

**MATERIAŁ:** W badaniu łącznie wzięło udział 180 osób w wieku 19–64 lat. Do grupy eksperymentalnej włączono 97 osób, które były hospitalizowane psychiatrycznie na terenie szpitala, z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających (F33) oraz które spełniały kryteria diagnostyczne epizodu depresyjnego (F32) według ICD10 (*dziesiąta edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych*). Do grupy kontrolnej włączono 83 zdrowe osoby, które jako ochotnicy zgłosiły się do wzięcia udziału w prowadzonym badaniu.

**METODY:** Od osób pozytywnie zakwalifikowanych do wzięcia udziału w badaniu pobrano krew – w grupie eksperymentalnej dwukrotnie, a w grupie kontrolnej jednokrotnie, w ilości 1 probówka krwi żyłnej o objętości 5ml do przeprowadzenia badań genetycznych. Dla grup eksperymentalnej i kontrolnej wykonano badania genetyczne określające ekspresję badanych

genów na poziomie mRNA i na poziomie białka oraz wykonano badania neuropsychologiczne oceniające funkcjonowanie poznawcze. Wykorzystano następujące metody: Symbole cyfr z WAIS-R(PL), Test łączenia punktów Reitana A i B, Test Stroopa, Krzywa uczenia się 10 słów, Test Fluencji Słownej. Dodatkowo, każdy uczestnik badania wypełnił przygotowaną do tego celu ankietę, na podstawie której zebrano informacje dotyczące zmiennych socjodemograficznych: płeć, wiek, wykształcenie i miejsce zamieszkania oraz informacje kliniczne dotyczące dotychczasowego przebiegu choroby w przypadku grupy eksperymentalnej: czas trwania choroby, liczba epizodów, liczba hospitalizacji. W grupie eksperymentalnej do oceny nasilenia depresji wykorzystano Skalę Depresji Hamiltona. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyki UM w Łodzi, nr: RNN/328/18/KE z dnia 16.10.2018 roku.

**WYNIKI I WNIOSKI:** Ekspresja genów: NRXN1 na poziomie mRNA i na poziomie białka, SYN1 na poziomie mRNA, FOXP2 na poziomie mRNA oraz NLGN4X na poziomie mRNA może mieć znaczenie w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych i istotnie różni się od ekspresji tych genów u osób zdrowych. Różnica ekspresja genów: NRXN1 na poziomie mRNA i na poziomie białka, FOXP2 na poziomie mRNA i na poziomie białka oraz NLGN4X na poziomie mRNA między pierwszym a drugim pomiarem świadczy o wyższym poziomie ekspresji przy obniżeniu objawów depresji. Grupa eksperymentalna uzyskała istotnie słabsze wyniki w zastosowanych testach badających funkcjonowanie poznawcze. Pogorszenie funkcji poznawczych w grupie eksperymentalnej ma charakter globalny. Różnice w wyniku testów poznawczych między pomiarami potwierdzają, że osłabienie objawów depresyjnych wiąże się z lepszym funkcjonowaniem poznawczym. Ekspresja genów NRXN1 oraz FOXP2 jest istotnie związana z wybranymi wynikami testów badających funkcje poznawcze co może sugerować ich związek z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych.

## Summary

**INTRODUCTION:** Depressive disorders are one of the leading causes of psychiatric hospitalization and one of the leading causes of disability worldwide. Forecasts point to a steady increase in the number of patients, especially in developing countries. Currently, it is assumed that the conditions of this disorder are multifactorial: biological, psychological and social. Depressive disorders are a serious health problem for patients often leading to disorganization in their professional, family and social life. Depression often appears as a coexisting symptom with other diseases.

**THE AIM OF THE STUDY:** Due to the above reasons, the aim of the study was to verify the expression of the genes: synapsin 1 (SYN1), neuroligin 4 X-linked (NLGN4X), neurexin 1 (NRXN1), forkhead box protein P2 (FOXP2) at the mRNA and protein levels, to assess the cognitive functioning, clinical course and severity of depression symptoms in a group of patients diagnosed with recurrent depressive disorders.

**MATERIAL:** A total of 180 people aged 19–64 were qualified for the study. The experimental group consisted of 97 psychiatrically hospitalized patients, diagnosed with recurrent depressive disorders (F33) or who met the diagnostic criteria of a depressive episode (F32) according to ICD10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). The control group consisted of 83 healthy people who volunteered to participate in the study.

**METHODS:** Blood was taken from people who were positively qualified to participate in the study - twice in the experimental group and once in the control group, in the amount of 1 tube of 5 ml of venous blood for genetic testing. In both groups genetic tests were performed to determine the expression of the studied genes at the mRNA and protein levels. Additionally, neuropsychological tests were performed to assess cognitive functioning. The following methods were used: Digit symbol from WAIS-R (PL), Trail Making Test A & B, Stroop Color

– Word Interference Test, Luria Memory Words Test and Verbal Fluency Test. What is more, each participant of the study completed a questionnaire specifically prepared for this purpose where basic information on sociodemographic variables was collected: gender, age, education and place of residence as well as clinical information on the course of the disease: duration of the disease, number of episodes and number of hospitalizations only for experimental group. Also only in the experimental group, the Hamilton Depression Scale was used to assess the severity of depression. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Lodz nr: RNN/328/18/KE 16.10.2018.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** Gene expression: NRXN1 at both mRNA and protein levels, SYN1, FOXP2 and NLGN4X at the mRNA level may play an important role in the etiopathogenesis of depressive disorders, and these expressions significantly differ from the expressions of the same genes in healthy people. The difference in gene expression is: NRXN1 at both mRNA and protein levels, FOXP2 at both mRNA and protein levels and NLGN4X at the mRNA level between the first and second measurement demonstrates a higher expression level while reducing the severity of depression. The experimental group obtained significantly weaker results in the applied tests examining cognitive functioning. The deterioration of cognitive functions in the experimental group is global. The differences in the results of cognitive tests between the measurements confirm that the reduction of depressive symptoms is associated with a better cognitive functioning. Expression of the NRXN1 and FOXP2 genes is significantly related to the selected results of tests examining cognitive functions, which may suggest their relationship with the diagnosis of depressive disorders.