

Prof. dr hab. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna WNoZ

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej lek. Joanny Mossakowskiej-Wójcik pt. „Znaczenie genów *AMBRA1*, *NRGN* i *TCF4* w etiologii zaburzeń depresyjnych nawracających”.

Depresja jest jednym z najczęstszych i najpoważniejszych zaburzeń psychicznych. Ryzyko zachorowania na depresję w ciągu roku wynosi 6-12%, a u ok. 50-60% osób po pierwszym epizodzie wystąpi nawrót. Depresja jest drugą przyczyną niezdolności do pracy na świecie. Może to być choroba śmiertelna, ponieważ 20-25% pacjentów umiera z powodu samobójstwa. Przyczyny depresji są nadal nieznanne, chociaż początkowo była uważana za chorobę „psychologiczną”, aktualnie badania (m. in. neuroobrazowe) wskazują na występowanie zmian strukturalnych i funkcjonalnych w mózgach osób z depresją. Zmiany te najprawdopodobniej mogą być skutkiem neurodegeneracji. Z drugiej strony istnieje wiele dowodów na związek ogólnoustrojowego stanu zapalnego z patofizjologią depresji. Wydaje się, że zapalenie i neurodegeneracja mogą być ze sobą powiązane.

Depresja współwystępuje z wieloma chorobami somatycznymi i dowiedziono również, że zaburzenia te wykazują pewne wspólne cechy a prawdopodobnie też mają wspólne podłoże (np. zaburzenia hormonalne – n.p. dotyczące tarczycy, cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów itp.). Dostarcza to także dodatkowych dowodów na znaczenie procesów zapalnych w patofizjologii depresji.

Poszukiwanie podłoża biologicznego depresji może mieć znaczenie nie tylko poznawcze, ale też w przyszłości znaczenie dla opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Jedna z teorii wiąże patofizjologię depresji z czynnikami genetycznymi. Podłoże genetyczne depresji jest w zasadzie dowiedzione, ale z drugiej strony istnieje też wiele czynników – np. środowiskowych, które wyraźnie modyfikują przebieg choroby. Ponadto depresja jest ewidentnie kompleksowym zaburzeniem, którego podłoże może wiązać się z udziałem wielu genów, w różny sposób wpływających na podatność na chorobę, jej ewentualne wystąpienie i późniejszy przebieg, w tym odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne.

Doktorantka wybrała zatem ciekawy temat poszukiwania czynników istotnych w patofizjologii depresji nawracającej. Wybrała w tym celu trzy geny - *AMBRA1*, *NRGN* i *TCF4*.

Praca liczy 102 strony, 253 pozycje piśmiennictwa, 11 tabel i 10 rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim. Na pierwszy rzut oka czytelnika praca wydaje się dość skromna objętościowo, zwłaszcza jeśli policzy się treść bez streszczeń i Skali Hamiltona.

We wstępie, który jest w tej sytuacji względnie obszerny, autorka w jasny i dość uporządkowany sposób przedstawiła różne teorie dotyczące patofizjologii depresji, w tym teorie na temat czynników zapalnych i genetycznych. Można dodać jedną uwagę – cały interesujący wstęp byłby bardziej czytelny, gdyby został podzielony na podrozdziały.

Następnie doktorantka szczegółowo opisuje znaczenie badanych genów. Jest to bardzo interesująca część, przynosząca wiele nowych informacji. Brakuje tylko wyraźnego wyjaśnienia, dlaczego te a nie inne geny zostały włączone do badania. Mamy przegląd informacji na temat ich związków z innymi zaburzeniami psychicznymi (schizofrenia), z zaburzeniami funkcji poznawczych i zaburzeniami somatycznymi. Można się domyślać, że są to właśnie te powody, ale warto byłoby dokonać podsumowania usprawiedliwiającego wybór badanych genów. Tu jeszcze pojawia się kolejna uwaga – w celu uporządkowania informacji należałoby konsekwentnie trzymać się nazewnictwa (i kolejności) genów podanych w tytule pracy – w ich opisie podane są różne nazwy i czytelnik musi się trochę zastanowić, o jaki gen wymieniony w tytule chodzi. W późniejszych opisach autorka znowu używa nazw zawartych w tytule pracy. Podobnie w metodologii i celach pracy – wymiennie używane jest sformułowanie „ocena ekspresji na poziomie białka” i „ocena stężenia białek” – należałoby konsekwentnie stosować jedno z nich.

Celem pracy jest ocena wpływu genów *AMBRA1*, *NRGN* i *TCF4* na etiopatogenezę zaburzeń depresyjnych nawracających. Cele szczegółowe to porównanie ekspresji genów na poziomie mRNA i białka w grupie osób z depresją i osób zdrowych, korelacja pomiędzy badanymi wskaźnikami a zmiennymi klinicznymi (nasilenie objawów choroby wymienione oddzielnie jest zapewne również zmienna kliniczną) i demograficznymi (wymieniono tu z kolei tylko wiek, a w dalszych częściach pracy analizowano także płeć). W związku z tym wydaje się, że cele pracy można trochę uprościć i zmodyfikować.

Autorka zbadała bardzo dużą grupę osób z rozpoznaniem depresji nawracającej (N=170), co niewątpliwie było trudne i pracochłonne. Zbadano również dużą grupę osób zdrowych (N=90).

W następnych rozdziałach pracy autorka przedstawia wyniki swoich badań. Najważniejsze wydają się wyniki pokazujące istotne różnice pomiędzy badanymi genami (ekspresja na poziomie mRNA i białka) pomiędzy osobami z depresją i grupą kontrolną – wszystkie wskaźniki były niższe w depresji. Nie wykazano konkretnych związków pomiędzy wiekiem a ekspresją badanych genów w dwóch badanych grupach, tylko w całej grupie, co jest dość ciekawe, a nie zostało podjęte w dyskusji. Badane grupy różniły się pod względem wieku, co mogło mieć wpływ na wyniki i być może należałoby dokonać dodatkowych analiz statystycznych w celu wykluczenia tego wpływu. Podobnie jeśli chodzi o płeć – różnice między kobietami i mężczyznami zaobserwowano tylko w grupie z depresją (NRGN ekspresja na poziomie mRNA była wyższa u kobiet) a czas trwania choroby korelował z ekspresją na poziomie mRNA genów NRG1 i TCF4 (tylko w odwrotnych kierunkach). Nasilenie choroby mierzone w skali Hamiltona nie korelowało z badanymi wskaźnikami. Następnie autorka porównała grupy osób z depresją, z zachorowaniem przed i po 40 rokiem życia, nie znajdując żadnych różnic istotnych statystycznie.

Wyniki swoich badań autorka poddała szczegółowej dyskusji. Tę część pracy oceniam bardzo wysoko. Dyskusja świadczy o bardzo dobrym poziomie naukowym doktorantki, jest oparta na solidnej bazie naukowej, dostarcza wielu interesujących informacji, m.in. na temat możliwego znaczenia badanych genów dla patofizjologii depresji. Podkreślam, że jest to najcenniejsza część pracy.

Inna ważna część to określenie ograniczeń badań – rzadko spotykane w rozprawach doktorskich, ale istotne. Należałoby jednak użyć słowa – ograniczenia, a nie limitacje, które są kalką z języka angielskiego.

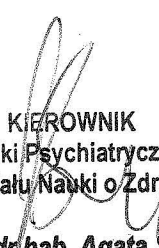
Na podstawie wykonanych badań autorka wyciągnęła trzy wnioski – z których najważniejszy wydaje się wniosek nr 1 – ekspresja badanych genów ma znaczenie w patomechanizmie depresji, natomiast, na podstawie wyników i dyskusji można spróbować postawić hipotezę, jakie to znaczenie (np. poprzez wpływ na OUN?). Z drugiej strony mogłyby to być jedynie spekulacje, pomocne byłoby tu na przykład zbadanie funkcji poznawczych w korelacji z ocenianymi wskaźnikami. Może to być ewentualnie dalszym ciągiem pracy naukowej doktorantki. Dwa pozostałe wnioski nie są do końca uprawnione – korelacje z wiekiem

jednak stwierdzano (w całej grupie), a obserwowano też różnice w zależności od płci. Stwierdzenie, że wpływ ekspresji na poziomie mRNA i białka dla genów *AMBRA1*, *NRGN* i *TCF4* na rozwój zaburzeń depresyjnych nawracających jest niezależny od płci i wieku wymagałoby wykonania bardziej skomplikowanych analiz statystycznych (analiza regresji?, MANOVA?).

Podsumowując, bardzo nieliczne krytyczne uwagi nie wpływają na końcową, bardzo pozytywną ocenę pracy. Metodologia i przebieg badania miały solidne podstawy w przedstawionym we wstępie przeglądzie literatury. Należy podkreślić dużą liczbę zbadanych osób. Badania niewątpliwie były czasochłonne, wymagały pracowitości, dokładności i rzetelności. Autorka dokonała rzetelnej analizy zebranych danych i przedstawiła uzyskane wyniki w klarowny i zrozumiały sposób. Przeprowadzona dyskusja także wskazuje na dobry warsztat naukowy autorki, podkreślić należy solidną bazę naukową.

W związku z tym, uważam, że praca lek. med. Joanny Mossakowskiej-Wójcik jest niezwykle wartościowa, ujawnia nowe aspekty dotyczące patogenezy depresji.

Praca stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę autorki w danej dyscyplinie naukowej, w związku z tym praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Joanny Mossakowskiej-Wójcik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrycznej
Wydziału Nauki o Zdrowiu
prof. dr hab. Agata Szulc