

Prof. dr hab. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna WNoZ

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej mgr Piotra Czarnego pt. „Uszkodzenia i naprawa DNA oraz zmienność genów szlaku naprawy DNA przez wycinanie zasad depresji”.

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 nieznane, 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.

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

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

Jedną 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.

Doktorant wybrał zatem ciekawy temat poszukiwania czynników istotnych w patofizjologii depresji nawracającej.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cztery publikacje: jedna przeglądowa i trzy doświadczalne.

Praca przeglądowa:

1. Czarny P, Gałecki P, Sliwinski T. Stres oksydacyjny oraz uszkodzenia i naprawa DNA w zaburzeniach depresyjnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2015;31:243–249. 8 pkt

Prace doświadczalne:

2. Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, Kawczyńska D, Talarowska M, Orzechowska A, Bielecka-Kowalska A, Szemraj J, Gałecki P, Śliwiński T. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit* 2015;21:412-8. 15 pkt; IF 1,433; IF 5-letni 1,300.
3. Czarny P, Kwiatkowski D, Galecki P, Talarowska M, Orzechowska A, Bobinska K, Bielecka-Kowalska A, Szemraj J, Maes M, Su KP, Sliwinski T. Association between single nucleotide polymorphisms of MUTYH, hOGG1 and NEIL1 genes, and depression. *J Affect Disord* 2015;184:90-6. 35 pkt; IF 3,383; IF 5-letni 3,940.
4. Czarny P, Kwiatkowski D, Toma M, Galecki P, Orzechowska A, Bobinska K, Bielecka-Kowalska A, Szemraj J, Berk M, Anderson G, Sliwinski T. Single-nucleotide polymorphisms of genes involved in repair of oxidative DNA damage and the risk of recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit* DOI: 10.12659/MSM.898091. 15 pkt; IF 1,433; IF 5-letni 1,300.

Suma punktacji powyższych prac wynosi: 73 pkt MNiSW; IF 6,249; IF 5-letni 6,540.

Celem pracy było określenie związku pomiędzy zmiennością genów naprawy DNA, uszkodzeniami DNA i efektywnością ich naprawy, a ryzykiem wystąpienia depresji. Autor dokonał porównania poziomu endogennych i indukowanych uszkodzeń DNA pomiędzy pacjentami z depresją, a grupą kontrolną bez zaburzeń psychicznych, porównano także efektywność naprawy DNA pomiędzy pacjentami a osobami zdrowymi, ponadto -

określono związki genotypów i alleli polimorfizmów genów *hOGGI*, *MUTYH*, *NEIL1*, *APEX1*, *FEN1*, *LIG1*, *LIG3*, *XRCC1*, *PARP1*, ich kombinacji i haplotypów z ryzykiem wystąpienia depresji, z uwzględnieniem płci.

Materiał do badań stanowiło 599 próbek krwi obwodowej pobranych od 288 pacjentów ze zdiagnozowaną depresją oraz od 311 osób bez ZD stanowiących grupę kontrolną

Wyniki badań potwierdziły zwiększoną liczbę uszkodzeń oksydacyjnych DNA u pacjentów z depresją w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazały również podwyższoną obecność innych typów uszkodzeń, naprawa zaindukowanych przez nadtlenek wodoru uszkodzeń przebiegała wolniej u pacjentów niż w grupie kontrolnej.

W analizie rozkładu genotypów i alleli stwierdzono, że następujące genotypy: G/G *NEIL1* c.*589G>C, T/G *APEX1* c.-468T>G, A/A *LIG3* c.*83A>C, C/C *LIG3* c.*50C>T oraz allele: G *NEIL1* c.*589G>C, A *LIG3* c.*83A>C, C *LIG3* c.*50C>T zwiększają ryzyko wystąpienia depresji. Działanie ochronne wykazywały genotyp C/C *NEIL1* c.*589G>C oraz allele: C *NEIL1* c.*589G>C, C *LIG3* c.*83A>C, T *LIG3* c.*50C>T. Dodatkowo haplotyp CA polimorfizmów c.*50C>T i c.*83A>C w genie *NEIL1* zwiększał ryzyko zachorowania na ZD, podczas gdy haplotyp TC zmniejszał te ryzyko. Analiza dwugenowa wykazała że następujące genotypy: G/T–C/T *APEX1* c.444T>G i *XRCC1* c.1196A>G, G/T–C/C *APEX1* c.444T>G i *XRCC1* c.1196A>G, A/G–A/G *LIG1* c.-7C>T i *FEN1* c.-441G>A, C/T–G/G *XRCC1* c.1196A>G i *PARP1* c.2285T>C, G/G–G/G *PARP1* c.2285T>C i *FEN1* c.-441G>A, G/G–A/G *XRCC1* c.580C>T i *FEN1* c.-441G>A mogą modulować ryzyko wystąpienia depresji, pomimo, że pojedynczo polimorfizmy te nie wykazywały tego typu zależności.

Na podstawie wyników badań autor wyciągnął następujące wnioski:

- Zwiększony poziom uszkodzeń DNA – pęknięć nici, miejsc alkalicznie labilnych, oksydacyjnych modyfikacji puryn i pirymidyn – związany jest ze zwiększonym ryzykiem występowania depresji.
- Zmniejszona efektywność naprawy uszkodzeń DNA związana jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na depresję.
- Polimorfizmy genów *NEIL1*, *APEX1*, *LIG3*, *XRCC1*, *LIG1*, *FEN1* i *PARP1* mogą modulować ryzyko wystąpienia depresji.

Prace wchodzące w skład dysertacji opublikowano w uznanych czasopismach naukowych (Journal of Affective Disorders i Medical Science Monitor) o dość wysokim IF. Prace stanowią spójną całość łącznie z pracą pogładową.

W pracy nr 2 brakuje odniesienia do leczenia pacjentów z depresją – prawdopodobnie wszyscy pacjenci przyjmowali leki przeciwdepresyjne, nie wiadomo, na ile mogą one wpływać na analizowane procesy? Należałoby to dodać jako ograniczenie pracy.

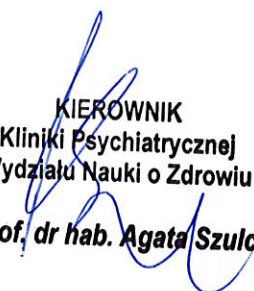
Innym punktem wymagającym wyjaśnienia (praca nr 3 i 4, dotyczy badania polimorfizmów genów) jest wybór badanych genów, wydaje się, że powinien być dokładniej opisany i bardziej naukowo uzasadniony.

Podsumowując, nieliczne krytyczne uwagi nie wpływają na końcową, bardzo pozytywną ocenę pracy. Metodologia i przebieg badań miały solidne podstawy w przedstawionej pracy pogładowej.

Należy podkreślić dużą liczbę zbadanych osób z rozpoznaniem depresji. Badania niewątpliwie były czasochłonne, wymagały pracowitości, dokładności i rzetelności. Autor dokonał analizy zebranych danych i przedstawił uzyskane wyniki w trzech pracach eksperymentalnych.

W związku z tym, uważam, że praca mgr Piotra Czarnego jest niezwykle interesująca i wartościowa, ujawnia nowe aspekty dotyczące patogenezy depresji.

Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego wniosek o dopuszczenie mgr Piotra Czarnego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


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