

## STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Jednak jak dotąd jej etiopatogeneza nie została jeszcze w pełni poznana. Jedną z teorii biologicznych szukających przyczyn rozwoju tego schorzenia jest teoria neurogeniczna, która zakłada, że upośledzona neurogeneza w obrębie zakrętu zębatego hipokampa jest jednym z czynników powodujących depresję, a przywrócenie prawidłowej neurogenezy prowadzi do wyzdrowienia. Proces neurogenezy jest regulowany przez wiele czynników. Neurotrofiny, do których należy m.in. czynnik wzrostu nerwów (NGF), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (GDNF), to substancje wpływające zarówno na rozwój i wzrost nowych neuronów, jak i przeżywanie neuronów już istniejących. Na proces neurogenezy wpływ mają także mechanizmy epigenetyczne, także poprzez działanie mikroRNA (gen miR-137). Gen REST należy do głównych supresorów procesu neurogenezy ODZ4 jest genem dla teneuryny 4, czyli białka transbłonowego ulegającego ekspresji w układzie nerwowym. Tak więc neurogeneza jak i czynniki na nią wpływające pozostają istotnym czynnikiem w zrozumieniu etiopatogenezy i leczenia depresji.

**CELEM PRACY** była ocena znaczenia wybranych genów modulujących proces neurogenezy tj. NGF, BDNF, GDNF, REST, ODZ4, miR137 w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych.

**MATERIAŁ:** Do badania zakwalifikowano łącznie 189 osób. Grupę eksperymentalną stanowiło 95 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych (F32 i F33 wg ICD-10). Do grupy porównawczej zrekrutowano 94 zdrowych ochotników.

**METODY:** Od wszystkich uczestników uzyskano dane socjodemograficzne takie jak: wiek, płeć, poziom wykształcenia. Stan psychiczny uczestników badania był oceniany w dniu włączenia do badania. W grupie eksperymentalnej przy włączeniu do badania oceniano także stopień nasilenia objawów depresyjnych przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (HDRS). Następnie od osób uczestniczących w badaniu (grupa eksperymentalna i grupa porównawcza)

jednorazowo pobrano krew żylną. Pobrany materiał odpowiednio zabezpieczony został przekazany do Katedry Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi celem wykonania oznaczeń. Do oceny ekspresji genów na poziomie mRNA stosowano reakcję RT-PCR, natomiast do oceny ekspresji na poziomie białka wykorzystano metodę ELISA. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, celem określenia zależności między ekspresją genów a danymi klinicznymi i socjodemograficznymi.

**WYNIKI I WNIOSKI:** Ekspresja genu NGF, BDNF, REST, ODZ4 zarówno na poziomie białka jak i na poziomie mRNA jest niższa u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi niż w grupie porównawczej osób zdrowych.

Ekspresja genu GDNF, miR137 zarówno na poziomie białka jak i na poziomie mRNA jest wyższa u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi niż w grupie porównawczej osób zdrowych.

Ekspresja analizowanych genów modulujących proces neurogenezy nie zależy od nasilenia objawów depresyjnych, płci ani wieku badanych.

Ekspresja większości analizowanych genów, z wyjątkiem ODZ4, nie zależy od tego czy był to pierwszy epizod depresji czy zaburzenia depresyjne nawracające. U pacjentów z pierwszym epizodem depresji stwierdza się wyższą średnią ekspresję ODZ4 na poziomie mRNA niż u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi.

Ekspresja większości analizowanych genów, z wyjątkiem NGF, nie jest powiązana z poziomem wykształcenia pacjentów z depresją. W przypadku genu NGF stwierdzono, że im wyższe wykształcenie tym wyższa ekspresja tego genu.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Depression is one of the most common mental disorders. However, its etiopathogenesis is not yet fully understood. One of the biological theories suggested as a possible cause for the development of this disorder is the neurogenic theory. This theory proposes that impaired neurogenesis within the dentate gyrus of the hippocampus is one of the factors causing depression, and the restoration of normal neurogenesis leads to recovery. The process of neurogenesis is regulated by many factors. Neurotrophins; which include nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and glial-derived neurotrophic factor (GDNF); are substances that affect the growth and development of new neurons as well as the survival of existing neuronal cells. The process of neurogenesis is also influenced by epigenetic mechanisms, especially through the action of microRNA (miR-137 gene). The REST gene is one of the main suppressors of the neurogenesis process. ODZ4 is the gene for teneurin 4, a transmembrane protein expressed in the nervous system, which facilitates intercellular communication. Thus, neurogenesis and factors affecting it remain important in understanding the etiopathogenesis and treatment of depression.

**THE AIM OF THE STUDY** was to assess the importance of selected genes modulating the process of neurogenesis (i.e. NGF, BDNF, GDNF, REST, ODZ4, miR137) in the etiopathogenesis of depressive disorders.

**MATERIAL:** A total of 189 people were qualified for the study. The experimental group consisted of 95 patients diagnosed with depressive disorders (F32 and F33 according to ICD-10). 94 healthy volunteers were recruited for the control group.

**METHODS:** Sociodemographic data such as age, gender and level of education were obtained from all participants. The mental state of the study participants was assessed on the day they were included in the study. In the experimental group, at the time of enrollment, the severity of depressive symptoms was assessed using the Hamilton Depression Scale (HDRS). Then, venous blood was taken once from people participating in the study (experimental group and comparative group). The collected material was properly secured and forwarded to the Department of Medical Biochemistry at the Medical University of Lodz for analysis. RT-PCR was used to assess gene expression at the mRNA level, while ELISA was used to assess the expression at the protein level. The obtained results were subjected to statistical analysis in order to determine the correlation between gene expression and clinical and sociodemographic data.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** Expression of the NGF, BDNF, REST, ODZ4 genes at both protein and mRNA levels is lower in patients with depressive disorders than in the control group of healthy people.

Expression of the GDNF gene, miR137 at both protein and mRNA levels is higher in patients with depressive disorders than in the group of healthy people.

Expression of the analyzed genes modulating the process of neurogenesis does not depend on the severity of depressive symptoms, sex or age of the subjects

Expression of the analyzed genes, with the exception of ODZ4, does not depend on whether it was the first depressive episode (F32) or recurrent depressive disorder (F33). Patients with the first depressive episode have higher average ODZ4 expression at mRNA level than patients with recurrent depressive disorder.

Expression of the analyzed genes, with the exception of NGF, is not associated with the level of education of patients with depression. In the case of the NGF gene, the higher the education, the higher the expression of this gene.