مقاله پژوهشی

بررسی ژن‌های منتخب مرتبط با سیگنالینگ سیتوکین در بافت مغز بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور

نویسندگان:

شیرین جلیلی[1*]، محمد پنجی[2]

۱- پژوهشکده تجهیزات و فناوری‌های انتظامی، پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی فراجا، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیستی و سلامت پلیس، معاونت بهداشت، امداد و درمان، فرماندهی انتظامی، تهران، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.3, Fall 2023

چکیده:

مقدمه: اختلال افسردگی ماژور یکی از متداول‌ترین بیماری‌های حوزه روانی است. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهند که در این دسته از بیماران، فرایندهای التهابی افزایش می‌یابند. با این وجود، شمار اندکی از پژوهش‌ها به موضوع مارکرهای التهابی در مغز این بیماران پرداخته‌اند. هدف مطالعه حاضر بررسی بیان محور تنظیمی مرتبط با سیگنالینگ سیتوکین در بافت مغز بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور بود.

روش کار: با بهره‌گیری از یک رویکرد بیوانفورماتیکی بر پایه تجزیه و تحلیل داده‌های ریزآرایه، بیان این محور تنظیمی در نمونه‌های بافت قشر پیش‌پیشانی بررسی شد. اصلاح پس‌زمینه، فیلترکردن ژن و نرمال‌سازی داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مختلف در نرم‌افزار R انجام شد. کیفیت داده‌ها نیز با بهره‌گیری از بسته AgiMicroRna و نمودار PCA بررسی شد. ژن‌های دارای تغییر بیان با استفاده از بسته limma شناسایی شدند. برای بررسی همبستگی بین ژن‌های منتخب از آزمون پیرسون در نرم افزار R استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد که میزان بیان ژن‌های *BDNF* و *NRG1* در بافت قشر پیش‌پیشانی بیماران با کاهش (P=۰/۰۳۷) و میزان بیان ژن‌های *IL6* و *TNF* با افزایش معناداری (P < ۰/۰۰۱) همراه است. همچنین یک همبستگی منفی قوی بین مقادیر بیان ژن‌های IL6 و BDNF مشاهده شد (P < ۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد میان پیشرفت بیماری و سیگنالینگ به واسطه سیتوکین رابطه پیچیده‌ای وجود دارد. این پژوهش شواهدی در راستای درک بهتر سازوکارهای بیماری‌زایی اختلال افسردگی ماژور ارائه داد.

واژگان کلیدی: اختلال ماژور، بیوانفورماتیک، ریزآرایه، سیتوکین

Pars J Med Sci 2023;21(3):40-49

مقدمه:

یکی از رایج‌ترین بیماری‌های حوزه روان‌شناختی و یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در دنیا اختلال افسردگی ماژور است. این اختلال که به عنوان یک مشکل روان‌پزشکی مطرح می‌شود توسط مجموعه‌ای از نشانگان همچون کم‌حوصلگی، تحریک‌پذیری، کم‌خوابی، خستگی، کم‌توجهی، بی‌اشتهایی، دردهای مزمن، حس گناه و ابراز بیشتر از حد غصه و غم در تمامی موقعیت‌های زندگی قابل شناسایی است [۱]. این بیماری از دلایل اصلی خودکشی و مرگ‌ومیر در قشر نوجوانان و جوانان بوده و از این رو تشخیص آن و مراقبت از بیماران به ویژه در این گروه‌های سنی حائز اهمیت است [۱]. علل پیچیده‌ای همچون ژنتیکی، غده‌های درون‌ریز و سیستم ایمنی بدن برای بروز اختلال افسردگی ماژور بیان شده‌است که به وسیله شرایط روانی-اجتماعی حاوی استرس تحریک می‌شوند [۲]. مطالعات انجام شده در خانواده و همچنین روی دوقلوها، توارث‌پذیری بین ۳۰ تا

* نویسنده مسئول، نشانی: اتوبان کردستان به سمت شمال، خیابان شهید یاسمی، پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی، پژوهشکده تجهیزات و فناوری های انتظامی، تهران، ایران.

کدپستی: ۱۹۳۹۵-۶۵۱۶ تلفن: ۸۱۸۸۶۰۶۲ نمابر: ۸۱۸۸۶۰۵۵ پست الکترونیک:jalili.shirin@yahoo.com

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۲ اصلاح: ۱۴۰۲/۰۹/۲۷ پذیرش:۱۴۰۲/۱۰/۲۵

۴۰ درصد برای اختلال افسردگی ماژور [۳] گزارش شده است. یک مطالعه همبستگی سراسر ژنوم بزرگ برای فنوتیپ‌های افسردگی (با ۲۵۰۰۰۰ مورد و ۵۶۰۰۰۰ کنترل)، ۱۰۲ تغییر پرخطر را برای این اختلال نشان داده که ۸۷ مورد در یک مجموعه داده مستقل تکرار شده بودند. تحلیل‌های مسیر و غنی سازی، اهمیت ساختار سیناپس، انتقال عصبی و نواحی قشر پیش‌پیشانی را در اتیولوژی افسردگی نشان داده است [۴]. بررسی دقیق‌تر برخوردهای شناسایی شده از این مطالعه نشان داده است که ۳۴ مورد از ژن‌های مهم دارای عملکرد مرتبط با ایمنی هستند [۵]. قشر پیش‌پیشانی یکی از اجزای اصلی و بنیادین شبکه حالت پیش‌فرض مغز است که پژوهش‌ها نشان می‌دهند این جزء در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور با کاهش حجم همراه است. پژوهشگران علت این کاهش را اختلال در فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و افزایش التهاب بیان کرده‌اند [۶]. مطالعات فراوانی به ارتباط متقابل میان التهاب و اختلال افسردگی ماژور اشاره کرده‌اند که به نام نظریه سیتوکین اختلال افسردگی ماژور مطرح است [۷]. سیتوکین‌ها علاوه بر داشتن نقش مهم در رشد مغز، از طریق حمایت از یکپارچگی نورونی، نوروژنز و بازسازی سیناپسی در حفظ عملکرد طبیعی مغز نقش دارند [۸]. آن‌ها از طریق تاثیر بر سیستم های انتقال دهنده عصبی پاسخ‌های رفتاری ایجاد می‌کنند [۹]. گزارش شده‌است که سیتوکین‌های آزادشده به وسیله سلول‌های ایمنی محیطی و بافت آدیپوز از طریق برخی نواحی سد خونی- مغزی یا سازوکار جذب مجدد و فعال وارد سیستم عصبی مرکزی شده و درنتیجه بر رفتار تاثیر می‌گذارند. آن‌ها در مغز به طور عمده توسط میکروگلیا و گاهی اوقات به وسیله آستروسیت‌ها تولید می‌شوند [۱۰]. مولفه‌های التهابی از جمله سیتوکین‌های ILC6 و TNF با: ۱) اثر روی انتقال دهنده‌های عصبی، ۲) کم شدن سروتونین و القای سمیت گلوتامات به وسیله تحریک ایندولامین ۲،۳ دی‌اکسیژناز (IDO) در سلول‌های گلیال، ۳) سرکوب نوروژنز با کم شدن عملکرد عامل نوروتروفیک (BDNF) و یا ۴) زیاد شدن عملکرد محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال [۱۲-۱۰] در ایجاد افسردگی نقش دارند. پژوهش‌های انجام شده در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر ژن‌های مذکور، بیان و ترشح سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها به وسیله سیگنالینگ NRG1 نیز تنظیم می‌شود [۱۳]. با وجود گزارش‌های فراوان در خصوص زیاد شدن فرایندهای التهابی در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور، پژوهش‌های اندکی به بررسی مارکرهای التهابی در مغز این دسته از بیماران پرداخته‌اند. در پژوهش حاضر، با بهره‌گیری از یک رویکرد بیوانفورماتیکی بر پایه تجزیه و تحلیل داده‌های میکرواری، بیان محور تنظیمی مرتبط با سیگنالینگ سیتوکین شامل چهار ژن *IL6*، *TNF*، *NRG1* و *BDNF* در نمونه‌های بافت قشر پیش‌پیشانی بررسی شد.

روش‌کار:

جمع‌آوری داده‌های پروفایل بیان ژن

در پژوهش حاضر با هدف تعیین تغییرات بیان ژن‌های *IL6*، *TNF*، *NRG1* و *BDNF* با یک رویکرد بیوانفوماتیکی، اطلاعات از یک مجموعه داده ریزآرایه از نمونه‌های قشر پیش‌پیشانی (GSE53987) به دست آمد. در این پژوهش کلیه موارد اخلاق در پژوهش رعایت شده است (IR.SBMU.TEB.POLICE.REC.1402.003). داده‌های مربوط به پروفایل بیان ژن با استفاده از پایگاه داده جامع بیان ژنی NCBI (GEO، https: //www. ncbi. nlm. nih. gov/geo/) حاصل شده است. پلتفرم مورد استفاده نیز مبتنی بر چیپ GPL570 (HG-U133_Plus_2) Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array بود. مجموعه داده GSE53987 در برگیرنده ۱۷ نمونه قشر پیش‌پیشانی بیماران با اختلال افسردگی ماژور و ۱۹ نمونه قشر پیش‌پیشانی از افراد گروه کنترل بود. اطلاعات جمعیت‌شناختی نمونه‌های پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده است.

پردازش داده‌ها و شناسایی ژن‌های با بیان متفاوت

در این پژوهش برای اصلاح پس‌زمینه و نرمال کردن داده‌های خام از شیوه RMA استفاده شد. در ادامه با استفاده از تابع avereps() مقادیر پروب‌های تکراری با میانگین آن‌ها جایگزین شد. همچنین از بسته AgiMicroRna برای سنجش کنترل کیفیت استفاده شد. تحلیل مولفه اصلی (PCA) نیز برای اجرای تجزیه و تحلیل کاهش ابعادی به کار گرفته شد. به منظور یافتن شباهت‌های بین دو گروه از تابع removeBatchEffect() موجود در بسته limma در تصحیح داده‌ها استفاده شد. همچنین متغیرهای سن، جنسیت و نژاد به عنوان متغیرهای کمکی برای تصحیح داده‌ها در نظر گرفته شد. در نهایت، تحلیل تغییر بیان ژن بین نمونه‌های گروه با اختلال افسردگی ماژور و گروه کنترل با بهره‌گیری از مدل‌های خطی تحلیل داده‌های ریزآرایه در نرم افزار R انجام شد. از آزمون آماری تی برای تشخیص تفاوت آماری ژن‌ها و از روش FDR برای اصلاح P-value استفاده شد (P-value < 0.05). از بسته‌های Pheatmap و Enhanced Volcano R در رسم نمودارهای حرارتی و آتش‌فشانی استفاده شد.

برای مشخص کردن همبستگی بین بیان ژن‌های مورد بررسی در این پژوهش، تحلیل همبستگی پیرسون در نرم‌افزار R و برای محاسبه و تصویرسازی از بسته‌های Hmisc و psych استفاده شد.

یافته‌ها:

پیش از شروع تحلیل بیان ژن افتراقی، اصلاح پس‌زمینه، فیلترینگ ژن و نرمال‌سازی داده‌ها انجام شد. کیفیت داده‌ها نیز با بهره‌گیری از بسته AgiMicroRna بررسی شد. پس از نرمال‌سازی، توزیع داده‌ها با نمودار جعبه‌ای مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱). در این شکل میزان بیان ژن در محور عمودی و نمونه‌ها در محور افقی نشان داده شده‌است. میانه‌های مقادیر بیان مشابه در آرایه‌های مستقل در نمودارهای جعبه‌ای نشانگر تصحیح مناسب است.

با بهره‌گیری از نمودار PCA، پراکندگی فضایی نمونه‌ها نشانگر آن است که دو گروه مورد و کنترل در راستای PC1 به طور مطلوبی از یکدیگر تفکیک شده‌اند (شکل ۲).

یافته‌ها همچنین نشان می‌دهند در نمونه‌های قشر پیش‌پیشانی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور مقادیر بیان *BDNF* و *NRG1* به طور معناداری کمتر از گروه کنترل و مقادیر بیان *TNF* و *IL6* به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل است (جدول ۲).

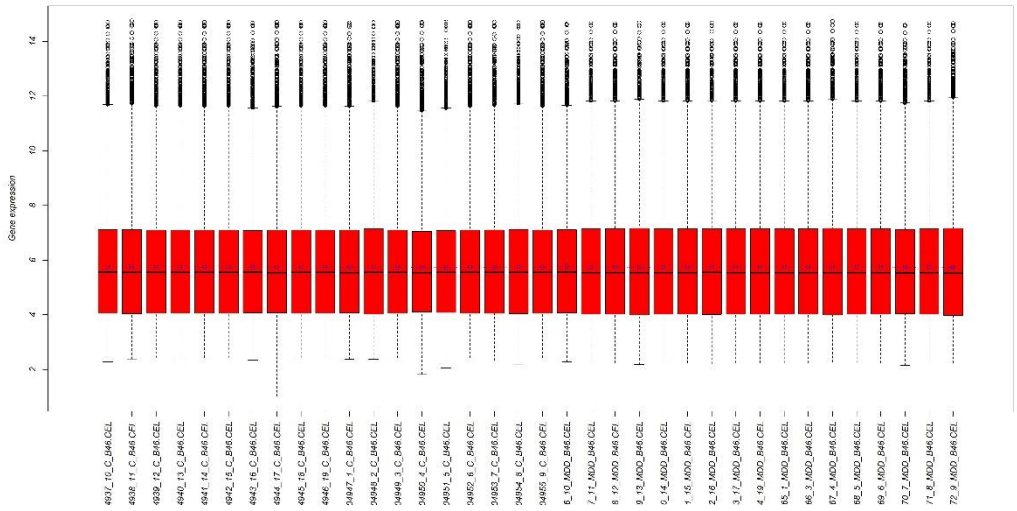
میزان بیان ژن‌های مورد ارزیابی و همچنین ژن‌های دارای بیان مختلف بین گروه مورد و گروه کنترل به ترتیب در نمودارهای حرارتی (شکل ۳) و آتش‌فشانی (شکل ۴) نمایش داده شده‌اند.

در ادامه، رابطه بین میزان بیان همه جفت ژن‌ها با بهره‌گیری از آزمون همبستگی پیرسون مشخص شد (شکل ۵). نتایج نشان‌دهنده همبستگی منفی قوی بین *IL6* و *BDNF* است.

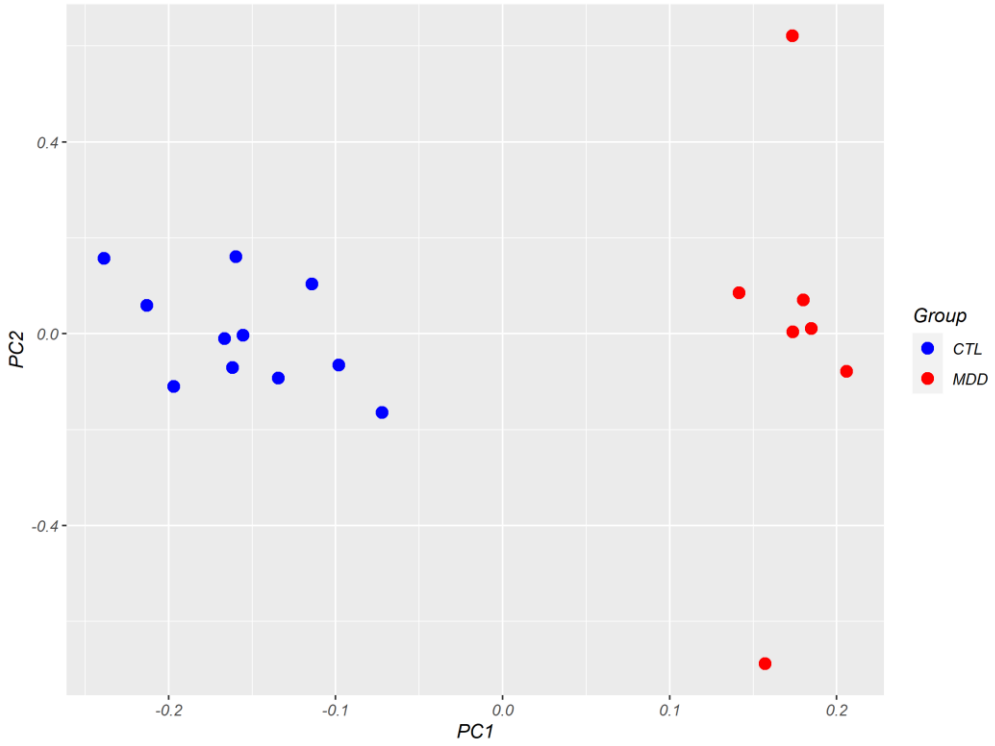
در پایان، سازوکار پیشنهادی بدتنظیمی محور مورد بررسی در شکل ۶ نشان داده شده است.

جدول ۱: اطلاعات جمعیت‌شناختی گروه بیمار و گروه کنترل

	بیمار	کنترل
جنسیت	۱۰ مرد و ۷ زن	۱۰ مرد و ۹ زن
سن	۴۵,۲ ± ۱۰,۱	۴۸,۱ ± ۱۰,۶
Postmortem interval	۲۰,۱ ± ۶,۰	۱۹,۵ ± ۵,۱
pH مغز	۶,۶ ± ۰,۲	۶,۶ ± ۰,۲
RNA integrity number	۷,۷ ± ۰,۵	۷,۸ ± ۰,۶



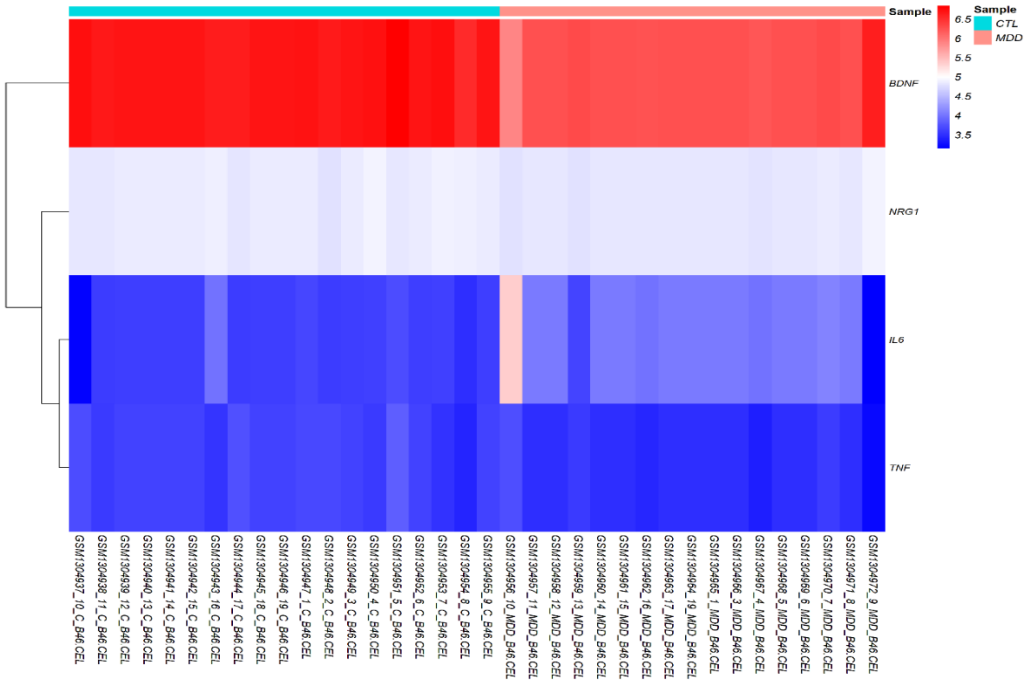
شکل ۱: نمودار جعبه ای GSE53987.



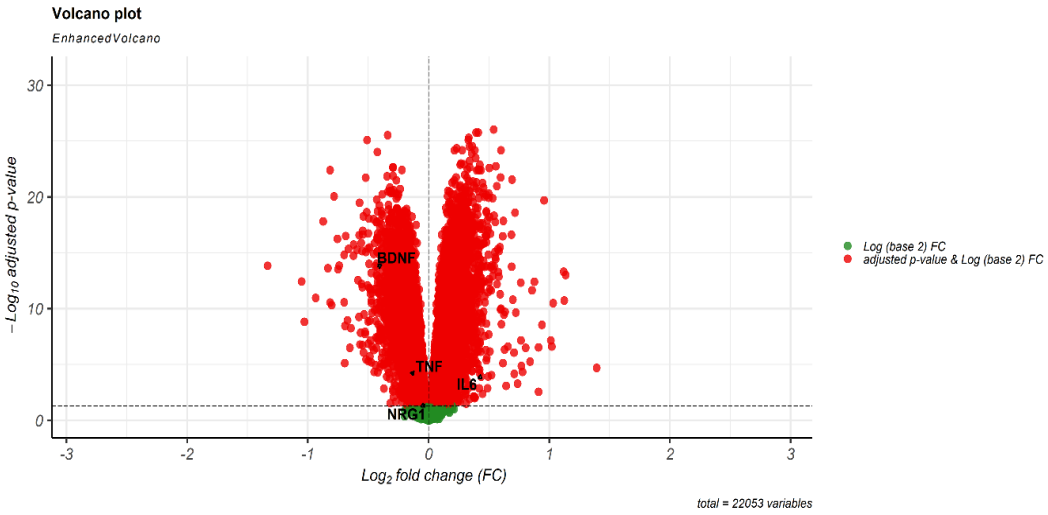
شکل ۲: نمودار PCA

جدول ۲: تغییرات میزان بیان ژن‌های مورد ارزیابی

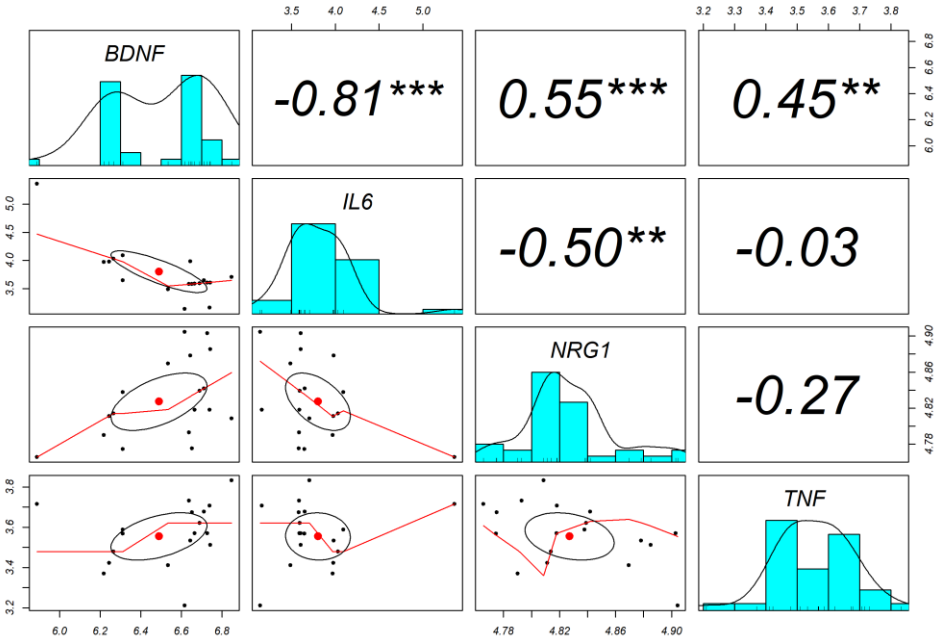
Gene	Fold Change	AveExpr	T	P.Value	adj.P.Value	B
IL6	1.35263	3.802509	4.54404	5.61E-05	0.000122	0.742534
BDNF	-1.34341	6.48922	-13.2952	9.52E-16	1.94E-14	25.64141
TNF	1.103895	3.554259	-4.68139	3.68E-05	8.25E-05	1.155793
NRG1	-1.01753	4.827204	-2.32224	0.025766	0.036553	-5.09533



شکل۳: نمودار حرارتی



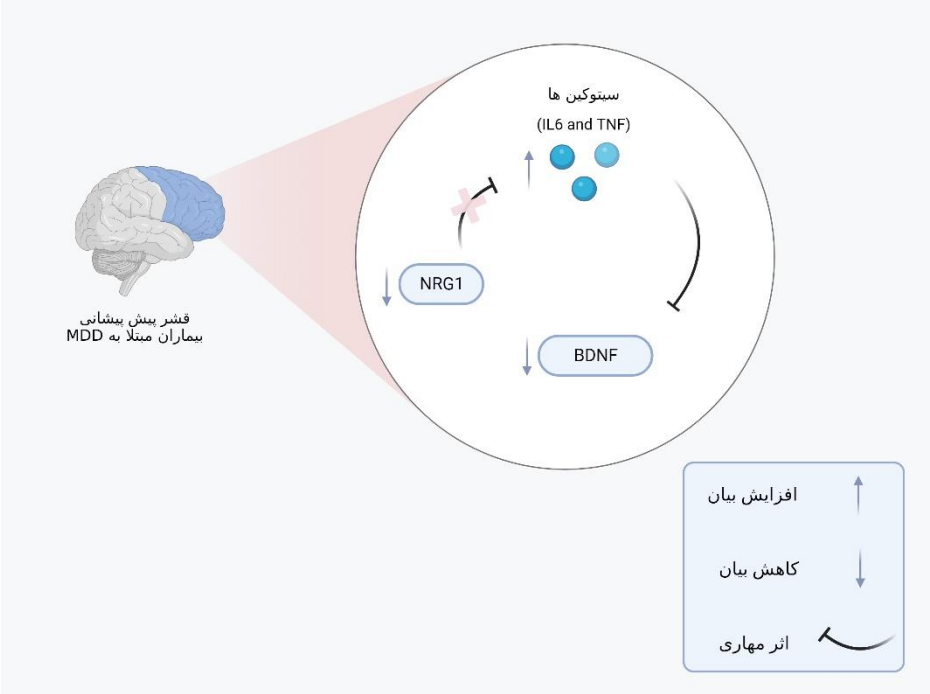
شکل۴: نمودار آتش‌فشانی



شکل ۵: تحلیل همبستگی پیرسون

اعداد بیانگر ضریب همبستگی پیرسون بوده و سطح معناداری به صورت ستاره نشان داده شده‌است.

*، **، و *** به ترتیب در P-value < ۰٫۰۵، P-value < ۰٫۰۱ و P-value < ۰٫۰۰۱ همبستگی معناداری نشان می دهند.



شکل ۶:سازوکار پیشنهادی بدتنظیمی محور *NRG1*، *IL6*، و *TNF* و *BDNF* در قشر پیش‌پیشانی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور.

بحث:

سیتوکین‌ها زیرمجموعه گروه اینترلوکین (IL) هستند که به وسیله سلول‌های کشنده طبیعی، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شوند [۱۱]. سیتوکین‌ها به عنوان مولفه‌های ضدالتهابی یا پیش‌التهابی طبقه‌بندی می‌شوند. عوامل نکروزه کننده تومور α (TNFα)، IL-6 و IL-1 به عنوان سیتوکین‌های التهابی شناخته می‌شوند، در حالی که IL-4، IL-13 و IL-10 سیتوکین‌های ضدالتهابی هستند [۱۱]. نتایج این مطالعه نشان داد بیان بالاتری از ژن‌های *TNF* و *IL6* در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور وجود دارد. سیتوکین‌ها با پشتیبانی از یکپارچگی عصبی، بازسازی سیناپسی و نوروژنز در کنار اهمیت آن‌ها در رشد مغز، به حفظ فعالیت طبیعی مغز کمک می‌کنند [۸]. آن‌ها از سوی دیگر پاسخ‌های عملکردی را توسط اثرگذاری روی سیستم‌های منتقل-کننده عصبی به وجود می‌آورند [۱۴]. بر اساس پژوهش‌های پیشین، سیتوکین‌های آزاد شده به وسیله بافت چربی و سلول‌های ایمنی محیطی از راه بعضی از منطقه‌های سد خونی مغزی یا با سازوکار بازجذب فعال به سیستم عصبی مرکزی وارد شده و روی عملکرد آن اثر می‌گذارند [۱۰، ۱۵]. سیتوکین‌های پیش‌التهابی دست به تحریک IDO در سلول‌های گلیال می‌زنند و به وسیله IDO، تریپتوفان به کینورنین و سپس به اسید کینولینیک عصبی در مغز تبدیل می‌شود که به دریافت‌کننده‌های N-متیل -D آسپارتات (NMDA) اتصال دارد. در نتیجه، امکان دارد افسردگی با کم شدن میزان سروتونین به علت سیتوکین‌های پیش‌التهابی القاکننده IDO به وجود آید که این موضوع به علت کم شدن تریپتوفان و سمیت عصبی گلوتاماترژیک است [۱۲]. در یک پژوهش متاتحلیل، اهمیت IDO در رابطه با سیتوکین‌ها با افسردگی به وسیله مقادیر پایین تریپتوفان پلاسما در اختلال افسردگی ماژور تایید شده است [۱۶]. استرس و در پی آن فعال شدن سیتوکین‌های التهابی روی نوروپلاستیسیته و نوروژنز اثر منفی می‌گذارد [۱۷، ۱۸]. تایید شده است که تکثیر هیپوکامپ به وسیله IL-1 سرکوب شده [۱۹] و یک تاثیر سرکوب‌کننده مستقیم به وسیله سیتوکین‌هایی نظیر IL-6 و TNFα روی نوروژنز هیپوکامپ اعمال می‌شود [۲۰، ۲۱]. از سوی دیگر، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال با زیاد شدن مقادیر سیتوکین‌ها تحریک می‌شود [۲۲]. امکان دارد سیتوکین‌های محور یاد شده به طور مستقیم با تحریک هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین [۲۳] یا تغییر بیان GR در راستای القای مقاومت GR [۲۴] تحت تاثیر قرار بگیرند. همراستا با نتایج مطالعه حاضر، مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور مقادیر سرمی TNFα، IL-6 و IL-1 زیاد می‌شود (۲۵-۲۷). در مطالعه دیگری گزارش شده است که IL-6 ممکن است نقش کلیدی در تغییرات مورفولوژیکی پدیدار شده در قشر پیش‌پیشانی در مراحل اولیه اختلال افسردگی ماژور داشته باشد [۲۸].

در این مطالعه، مقدار *BDNF* در مغز بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور کاهش معناداری داشت. این امکان وجود دارد که

BDNF به وسیله سیتوکین‌های التهابی که با سیگنال‌دهی گیرنده TrkBتداخل می‌کنند، کم شده و در نتیجه روی نوروپلاستیسیته و نوروژنز اثر منفی بگذارد [۱۰]. برمبنای پژوهش‌های انجام شده، در بیماران دارای افسردگی، مقدار BDNF سرم و پلاسما کم می‌شود [۲۹-۳۱]. همچنین مطالعات پیشین نشان داده است که افسردگی یا استرس می‌تواند مقدار BDNF را در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی کاهش داده و برعکس درمان‌های موفق ضد افسردگی باعث افزایش مقدار BDNF در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی می‌شوند [۲۸]. تمامی یافته‌های قبلی در راستای یافته‌های پژوهش حاضر است.

علاوه بر این، بیان *NRG1* کمتری در بیماران اختلال افسردگی ماژور مشاهده شد. NRG1 متعلق به پروتئین‌های شبه فاکتور رشد اپیدرمی [۳۲] بوده که توزیع آن ها بیشتر در قشر پیشانی، مغز میانی و مخچه است. آن‌ها با خانواده ErbB در شکل‌پذیری سیناپسی و رشد عصبی دارای تعامل هستند [۳۳]. کم شدن انعطاف‌پذیری سیناپسی و زیاد شدن اتصال‌های بازدارنده به وجود آمده به طور عمده در اثر کمبود NRG1 در نورون‌های پروجکشن قشر مغز است [۳۴، ۳۵]. قابل ذکر است که به طور کامل و دقیق سازوکار مولکولی استرس مزمن که روی نمایش عصبی رفتار در قشر پیشانی موثر بوده، مشخص نیست. پژوهش‌های فراوانی روی *NRG1* در سکته مغزی [۳۶-۴۰]، بیماری‌های قلبی-عروقی [۴۱، ۴۲]، مالاریای مغزی [۴۳] و سرطان [۴۴، ۴۵] انجام شده‌است. تایید شده است که آسیب بافتی به وسیله NRG1 در آسیب‌های مغزی حاد، ضعیف می‌شود [۳۸-۴۴]. افزون بر این، مسیرهای التهابی به وسیله تیمارهای اگزوژن *NRG1* مرتبط با صدمه بافتی در حین دوره‌های ایسکمیک تغییر یافته یا غیرفعال می‌شوند [۳۸-۴۰]. افزون بر این، کم شدنNRG1 به واسطه Nedd4l نقش مهمی در فنوتیپ‌های شبه افسردگی در مدل موشی استرس مزمن داشته [۴۶] و کاهش آن در قشر پیش‌پیشانی مدل‌های موشی استرس مزمن گزارش شده است [۴۷] که با نتیجه‌های این پژوهش همراستا است. در نتیجه، نقش *NRG1*در به وجود آمدن اختلال افسردگی ماژور باید به طور گسترده بررسی شود.

نتیجه‌گیری:

از نتایج پژوهش حاضر می توان نتیجه گیری کرد که تنظیم نادرست بیان *NRG1*، *IL6*، و *TNF* و *BDNF* در بافت قشر پیش‌پیشانی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور احتمالاً با افزایش خطر این اختلال مرتبط است. با این حال، یافته‌های این پژوهش باید در نمونه‌های بزرگ‌تری از بیماران و با روش‌های دیگری همچون PCR زمان واقعی تایید شود. هرچند یافته‌های اولیه پژوهش حاضر نیاز به بررسی‌های زیادتری دارد، ولی این مطالعه نقش احتمالی سیگنالینگ با واسطه سیتوکین در پاتوفیزیولوژی اختلال افسردگی ماژور را تایید می‌کند.

تعارض منافع:

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده‌است.

References:

1. Blum MTLP, Loredo L. Family dysfunction and suicidality in adolescents with major depressive disorder. Salud Ment 2015; 38 (3): 195-200.
2. Ruiz NAL, Del Ángel DS, Brizuela NO, Peraza AV, Olguín HJ, Soto MP, et al. Inflammatory Process and Immune System in Major Depressive Disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2022; 25 (1): 46-53.
3. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2000; 157 (10): 1552-62.
4. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. Nat Neurosci 2019; 22 (3): 343-52.
5. Tubbs JD, Ding J, Baum L, Sham PC. Immune dysregulation in depression: Evidence from genome-wide association. BBI - Health 2020; 7: 100108.
6. Richardson B, MacPherson A, Bambico F. Neuroinflammation and neuroprogression in depression: Effects of alternative drug treatments. Brain Behav Immun Health 2022; 26: 100554.
7. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27 (6): 554-9.
8. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. Brain Behav Immun 2011; 25 (2): 181-213.
9. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology 2012; 37 (1): 137-62.
10. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience 2013; 246: 199-229.
11. Han QQ, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? Neurosci Bull 2014; 30 (3): 515-23.
12. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. J Affect Disord 2014; 169: 15-20.

13.Banerjee S, Mishra S, Xu W, Thompson WE, Chowdhury I. Neuregulin-1 signaling regulates cytokines and chemokines expression and secretion in granulosa cell. J Ovarian Res 2022; 15 (1): 86.
14.Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology 2012; 37 (1): 137-62.
15.Hacimusalar Y, Eşel E. Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder. Noro Psikiyatr Ars 2018; 55 (3): 280-90.
16.Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, et al. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2014; 75 (9): 14646.
17.Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, Chou YC, Ku HH, Cheng CK, et al. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18 (2): 128-40.
18.Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor-κB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior Proc Natl Acad Sci. 2010; 107 (6): 2669-74.
19.Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, et al. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. Neuropsychopharmacology 2006; 31 (12): 2619-26.
20.Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJ, Bonde S, Kokaia Z, et al. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. J Neurosci 2006; 26 (38): 9703-12.
21.Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. Science 2003; 302 (5651): 1760-5.
22.Pariante CM. Risk factors for development of depression and psychosis: glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. Ann N Y Acad Sci 2009; 1179 (1): 144-52.
23.Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. Endocr Rev 1996; 17 (1): 64-102.
24.Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav Immun 2007; 21 (1): 9-19.
25.Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry 2010; 67 (5): 446-57.
26.Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, et al. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. Biol Psychiatry 2006; 59 (7): 667-71.
27.Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. Neuropsychopharmacology 2013; 38 (3): 377-85.
28.Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Igata N, Ueda I, et al. Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naïve, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry. Sci Rep 2018; 8 (1): 10054.
29.Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. J Affect Disord 2015; 174: 432-40.
30.Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29 (2): 261-5.
31.Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. Neuropsychobiology 2005; 51 (4): 234-8.
32.Tan W, Wang Y, Gold B, Chen J, Dean M, Harrison PJ, et al. Molecular Cloning of a Brain-specific, Developmentally Regulated Neuregulin 1 (NRG1) Isoform and Identification of a Functional Promoter Variant Associated with Schizophrenia. J Biol Chem 2007; 282 (33): 24343-51.
33.Zhang Z, Huang J, Shen Y, Li R. BACE1-dependent neuregulin-1 signaling: an implication for schizophrenia. Front Mol Neurosci 2017; 10: 302.
34.Samsom JN, Wong AH. Schizophrenia and depression co-morbidity: what we have learned from animal models. Front Psychiatry 2015; 6: 13.
35.Clarke DJ, Stuart J, McGregor IS, Arnold JC. Endocannabinoid dysregulation in cognitive and stress-related brain regions in the Nrg1 mouse model of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017; 72: 9-15.
36.Guo WP, Wang J, Li RX, Peng YW. Neuroprotective effects of neuregulin-1 in rat models of focal cerebral ischemia. Brain Res 2006; 1087 (1): 180-5.
37.Shyu WC, Lin SZ, Yang HI, Tzeng YS, Pang CY, Yen PS, et al. Functional recovery of stroke rats induced by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated stem cells. Circulation 2004; 110 (13): 1847-54.
38.Simmons LJ, Surles-Zeigler MC, Li Y, Ford GD, Newman GD, Ford BD. Regulation of inflammatory responses by neuregulin-1 in brain ischemia and microglial cells in vitro involves the NF-kappa B pathway. J Neuroinflammation 2016; 13 (1): 237.
39.Xu Z, Ford GD, Croslan DR, Jiang J, Gates A, Allen R, et al. Neuroprotection by neuregulin-1 following focal stroke is associated with the attenuation of ischemia-induced pro-inflammatory and stress gene expression. Neurobiol Dis 2005; 19 (3): 461-70.
40.Xu Z, Croslan DR, Harris AE, Ford GD, Ford BD. Extended therapeutic window and functional recovery after intraarterial administration of neuregulin-1 after focal ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2006; 26 (4): 527-35.
41.Geissler A, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. Clin Sci (Lond) 2020; 134 (19): 2623-43.

42.Vermeulen Z, Hervent AS, Dugaucquier L, Vandekerckhove L, Rombouts M, Beyens M, et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2017; 313 (5): H934-h45.
43.Solomon W, Wilson NO, Anderson L, Pitts S, Patrickson J, Liu M, et al. Neuregulin-1 attenuates mortality associated with experimental cerebral malaria. J Neuroinflammation 2014; 11: 9.
44.Shi L, Bergson CM. Neuregulin 1: an intriguing therapeutic target for neurodevelopmental disorders. Transl Psychiatry 2020; 10 (1): 190.
45.Maenhoudt N, Defraye C, Boretto M, Jan Z, Heremans R, Boeckx B, et al. Developing Organoids from Ovarian Cancer as Experimental and Preclinical Models. Stem Cell Rep 2020; 14 (4): 717-29.
46.Xu J, Guo C, Liu Y, Wu G, Ke D, Wang Q, et al. Nedd4l downregulation of NRG1 in the mPFC induces depression-like behaviour in CSDS mice. Transl Psychiatry 2020; 10 (1): 249.
47.Wang W, Qiao Y, Qu H, Zhu L, Mu L, Li C, et al. The protective role of Neuregulin1-ErbB4 signaling in a chronic social defeat stress model. Neuroreport 2020; 31 (9): 678-85.

Original Article

Investigating specific genes associated with cytokine signaling in the brains of major depressive disorder patients

Shirin jalili[1*], Mohammad Panji[2]

Received:2023.10.24 Revised:2023.12.18 Accepted: 2024.01.11

1. Institute of Police Equipment and Technologies, Policing Sciences and Social Studies Research Institute, Tehran, Iran
2. Research Center for Life & Health Sciences & Biotechnology of the Police, Directorate of Health, Rescue & Treatment, Police Headquarter, Tehran, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.3, Fall 2023

Pars J Med Sci 2023;21(3):40-49

Abstract:

Introduction:
Major depressive disorder (MDD) is one of the most common mental illnesses. The results obtained from previous studies conducted in this field show that inflammatory processes increase in MDD patients. However, few studies have addressed the issue of inflammatory markers in the brains of MDD patients. The aim of this study was to investigate the expression of regulatory axis related to cytokine signaling including *IL6, TNF, NRG1* and *BDNF* in prefrontal cortex tissue samples.

Materials and Methods:
In the present study, using a bioinformatics approach based on microarray data analysis, the expression of a regulatory axis related to cytokine signaling, including four genes (*IL6, TNF, NRG1*, and *BDNF*), in prefrontal cortex tissue (PFC) samples was investigated. Background correction, gene filtering and data normalization were done using different packages in R. Data quality was also evaluated using AgiMicroRna package and PCA plot.The limma package in R was used in order to identify the genes with expression changes. In addition, Pearson's correlation analysis was performed in R to check the correlation between the selected genes.

Results:
The obtained results showed that the expression of *BDNF* and *NRG1* genes in the PFC tissue of MDD patients was associated with a significant decrease (P= 0.037), and on the other hand, the expression of *IL6* and *TNF* genes was significantly increased (P< 0.001). Also, a strong negative correlation between the *IL6* and *BDNF* (P < 0.001) genes was obtained.

Conclusion:
In this study, the results show that there is a complex relationship between MDD disease progression and cytokine signaling. This research provides evidence for a better understanding of the mechanisms of MDD pathogenesis.

Keywords: Bioinformatics, Cytokine, Major Disorder, Microarray

* Corresponding author Email: jalili.shirin@yahoo.com