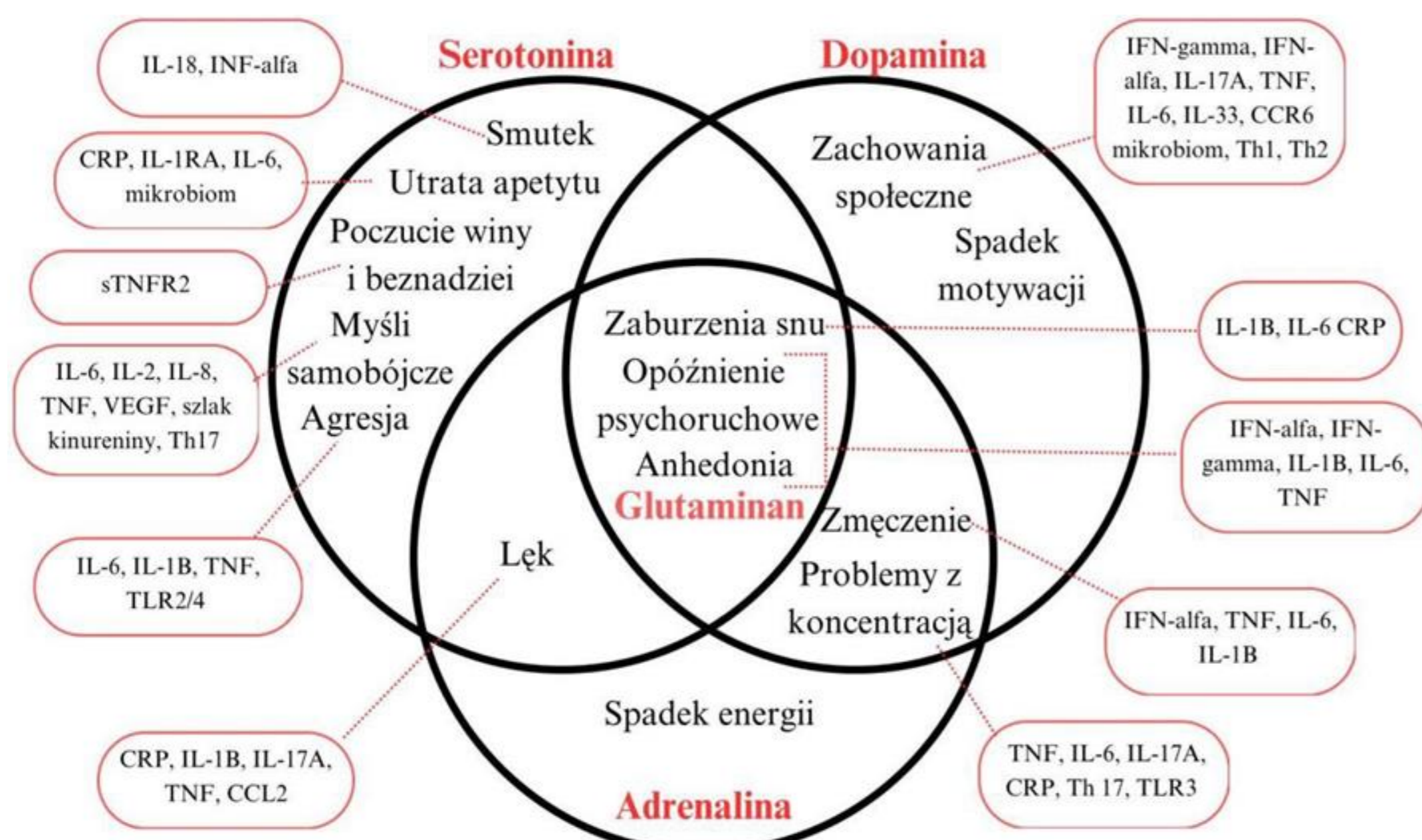


Ocena parametrów immunologicznych u samobójców na podstawie analizy ekspresji genów w płacie czołowym mózgu z wykorzystaniem reakcji real-time PCR

Zaburzenia depresyjne występują u ponad 350 milionów ludzi na świecie, z czego aż 75% z nich nie ma wdrożonego stosownego leczenia. Szacuje się, że w Polsce choroba może występować u około 1,2 miliona osób. Zakłada się, że 90% osób, które popełniły samobójstwo miało chorobę psychiczną, a u 60% w chwili śmierci dochodziło do epizodu zaburzenia nastroju. Charakterystyczne dla zaburzeń depresyjnych zmiany zaobserwowano w korze przedczołowej, hipokampie i ciele migdałowatym. Istotne mechanizmy patogenetyczne depresji zostały przedstawione na Rycinie 1.

Neurotroficzna teoria depresji zakłada, że niskie stężenie BDNF w hipokampie i korze przedczołowej koreluje z częstszym występowaniem depresji. BDNF jest neurotroficznym czynnikiem mózgu biorącym udział we wzroście i proliferacji neuronów, neurotransmisji synaptycznej oraz utrzymaniu neuroplastyczności mózgu. Narażenie na przewlekły stres prowadzi do spadku aktywności BDNF, co zmniejsza antyapoptotyczną regulację białek apoptozy z rodziny BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2) i tym samym zmniejsza przeżywalność neuronów.

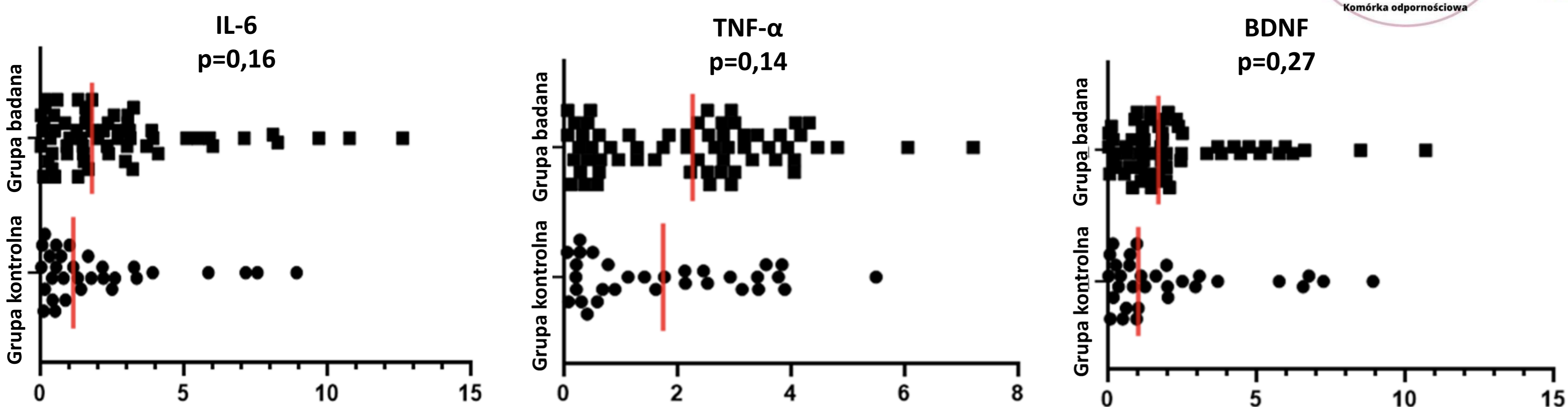


Rycina 2. Modulacja funkcji neuronów przy udziale cytokin prozapalnych w zaburzeniach depresyjnych

Celem pracy jest ocena ekspresji genów IL-6, TNF- α oraz BDNF w płacie czołowym samobójców w odniesieniu do grupy kontrolnej, w której skład wchodziły ofiary wypadków drogowych.

Wykorzystano metodę real-time PCR. Dużą wartością projektu było wykorzystanie unikatowego materiału klinicznego. Do badania łącznie zakwalifikowano 95 osób. Grupę badaną stanowiły 63 osoby, a kontrolną stanowiły 32 osoby. Materiałem klinicznym użytym w badaniu był płat czołowy pobrany *post mortem* w Zakładzie Medycyny Sądowej WUM.

Izolacja RNA → Odwrotna transkrypcja → Real-time PCR → Analiza statystyczna

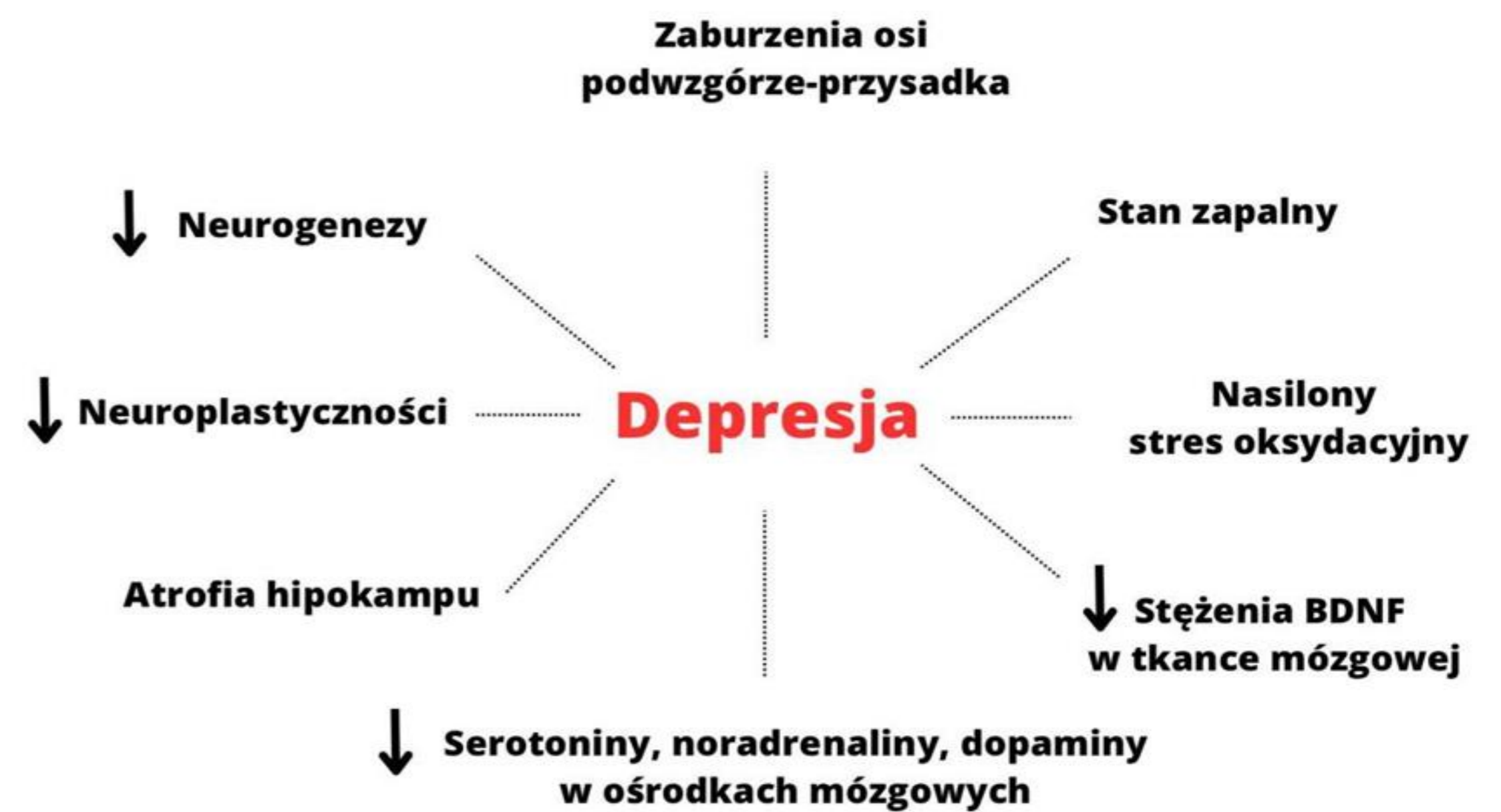


Różnice między płcią a zmianami ekspresji parametrów badanych

Parametr	IL-6	TNF- α	BDNF
Wartość p	0,48	0,96	0,46

Wnioski: Na brak istotności statystycznej może mieć wpływ to, iż analizowana grupa badana była słabo scharakteryzowana epidemiologicznie oraz psychologicznie. Według danych literaturowych 60% samobójstw jest związanych z współwystępującym zaburzeniem nastroju, tym samym nie mamy pewności, czy wszystkie analizowane w badaniu osoby miały zaburzenie depresyjne, wpływające na podjęcie decyzji o samobójstwie. W kolejnych etapach projektu wydaje się istotnym, aby także tkanki z innych lokalizacji mózgowych zostały poddane badaniu (np. hipokamp).

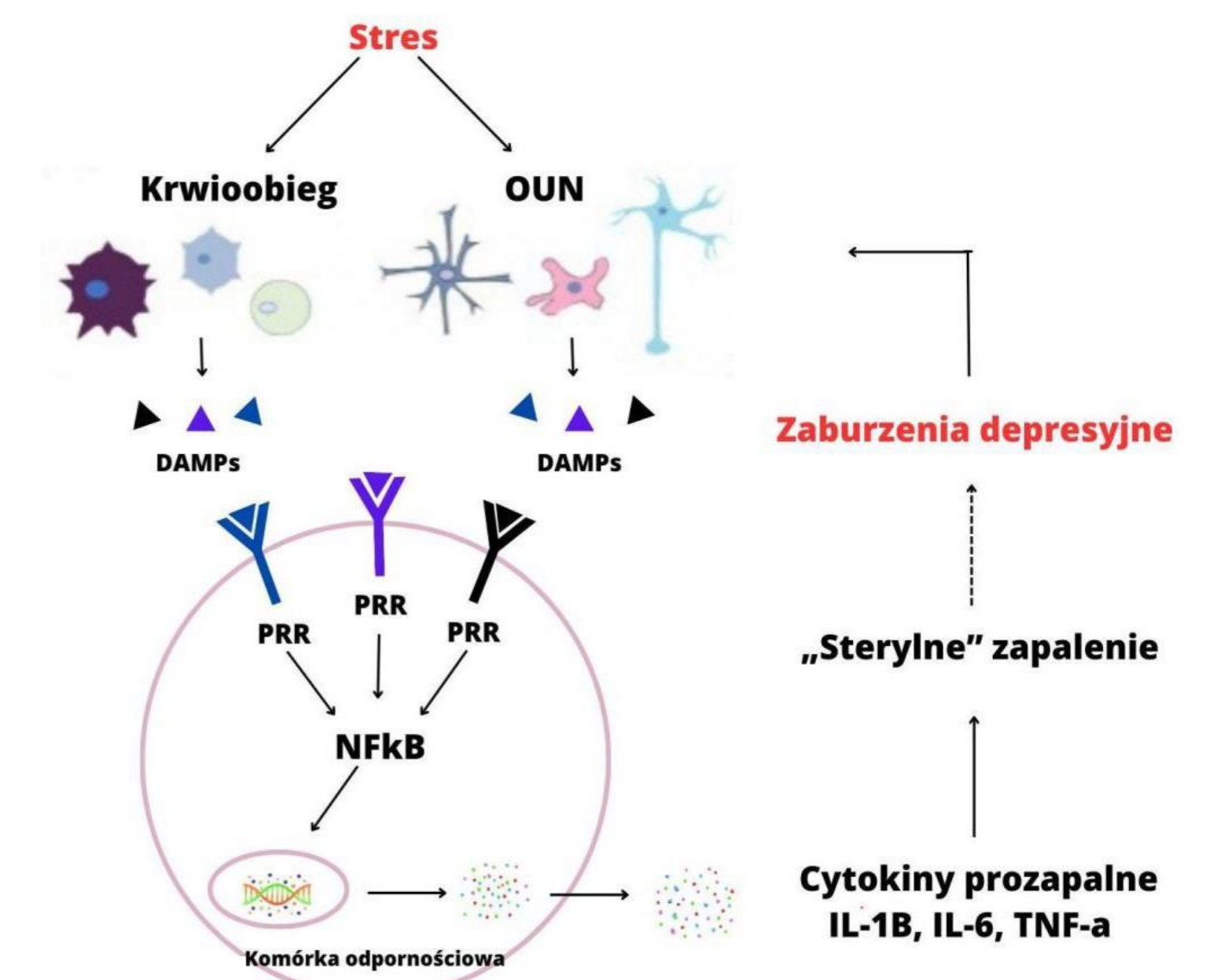
Rycina 1. Mechanizmy patogenetyczne depresji



W przebiegu depresji zaobserwowano dysregulację układu immunologicznego. Główną rolę układu odpornościowego w OUN pełni mikroglej. W odpowiedzi na sygnały środowiska komórki mikrogleju mogą zarówno brać udział w mechanizmach naprawy tkanek, jak i wydzielać prozapalne mediatory takie jak czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6) czy indukowalna syntaza tlenu azotu (iNOS). Ich nadmierna aktywacja z powodu stanu zapalnego czy przewlekłego stresu jest obserwowana u pacjentów z depresją, szczególnie w obszarach płatu przedczołowego, przedniego zakrętu kory obręczy i wyspy (Rycina 2).

Stres powoduje również uwalnianie endogennych wzorców molekularnych związanych z niebezpieczeństwem lub uszkodzeniem (danger- or damage-associated molecular patterns; DAMPs), promując tym samym tak zwane „sterylne” zapalenie – aktywację procesów zapalnych bez czynnika egzogenego takiego jak patogen. DAMPs po przyłączeniu się do receptorów rozpoznawania wzorca (pattern recognition receptors; PRRs) komórek odpornościowych stymulują produkcję cytokin zapalnych (Rycina 3).

Rycina 3. Rola odpowiedzi immunologicznej w depresji



Wyniki: Badanie nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ekspresji badanych genów między grupą badaną a kontrolną. Jednakże zaobserwowano zwiększone średnie i mediany dla każdego z badanych parametrów w grupie samobójców. Nie wykazano także istotnych różnic między płcią a zmianami ekspresji IL-6, TNF- α , BDNF.