

Ocena związku pomiędzy polimorfizmem Val66Met genu *BDNF* a odpowiedzią na leczenie escitalopramem i nortryptyliną w świetle koncepcji neurorozwojowej depresji

Association between polymorphisms of Val66Met in the *BDNF* gene and the response to escitalopram and nortriptyline treatment in the light of the neurodevelopmental hypothesis of depression

Aleksandra Rajewska-Rager¹, Maria Skibińska², Aleksandra Szczepankiewicz², Paweł Kapelski¹, Monika Dmitrzak-Węglarz², Anna Leszczyńska-Rodziewicz¹, Joanna Hauser^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

² Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

Summary

Aim. Results from pharmacogenetic studies show importance of the relationship between response to treatment with antidepressants and polymorphisms within the genes involved in the neurotransmission and signal transduction. Changes in *BDNF* levels were reported in response to antidepressant treatment. The aim of study was to investigate a possible association of Val66Met polymorphism in the *BDNF* gene with response to antidepressants in patients with depression.

Method. In the study, 90 patients (21 male and 69 females) were included, in the age range 19-68 years and suffering from a depressive disorder of at least moderate severity and meeting the research criteria of ICD-10 and DSM-IV for major depression. All patients were given the written consent for the study. The project was accepted by the local ethics committee. Patients were randomized into two groups: one was treated with the serotonergic drug - escitalopram (n=51) with therapeutic doses between 10-20 mg/day. The second group was treated with the noradrenergic drug - nortriptyline (n=39) with a dose range of 75-150mg/day. The DNA was extracted from blood cells by the salting out method. The genotype for polymorphism of the Val66Met *BDNF* gene was established by the PCR-RFLP method in the Laboratory of Psychiatric Genetics of the Psychiatric Clinic. Statistical analysis was performed with the Statistica version 7.1

Results. We have not found any association between the Val66Met polymorphism of the *BDNF* gene with treatment response neither to escitalopram (p=0.751 for genotypes, p=0.798 for alleles) nor for nortriptyline (p=0.607 for genotypes, p=0.607 for alleles)

Conclusions. The polymorphism of the *BDNF* gene is not likely to be associated with treatment response to escitalopram and nortriptyline in our group of patients with depression.

Słowa kluczowe: depresja, genetyka, skuteczność leczenia

Key words: depression, genetics, efficacy of treatment

Wstęp

W 1997 roku Duman i wsp. [1] zaproponowali tzw. molekularną i komórkową teorię depresji postulującą istotną rolę zaburzeń procesów plastyczności neuronalnej ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w jej patogenezie. Pod wpływem stresu u osób z predyspozycją genetyczną może dochodzić do atrofii komórek hipokampa, zmniejszenia ekspresji hormonów neurotrofowych oraz osłabienia neurogenezy. W myśl teorii neurorozwojowej stosowanie leków przeciwdepresyjnych może korzystnie wpływać na plastyczność neuronalną, poprzez wpływ na regenerację neurogenezy zahamowanej przez czynniki stresowe oraz powodowanie wzrostu ekspresji czynników neurotrofowych.

Wśród czynników neurotrofowych istotną rolę w patogenezie zaburzeń nastroju wydaje się mieć czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*BDNF*) ze względu na wpływ na rozwój neuronów serotonergicznym [2], noradrenergicznych [3] oraz dopaminergicznym [4]. Dodatkowo wpływa on na proliferację komórek nerwowych i plastyczność synaptyczną oraz jest istotnym czynnikiem rozwoju hipokampa [5]. Układ limbiczny związany jest z procesami uczenia się i pamięci, reguluje oś HPA, a poprzez swoje połączenia z korą przedczołową oraz jądrem migdałowatym odgrywa rolę w regulacji nastroju oraz pojawianiu się lęku.

Badania wykazują, że zarówno ostry stres (silny, pojedynczy bodziec) [6, 7], jak i przewlekły, trwający do 3 tygodni, powoduje zmniejszenie ekspresji *BDNF* w hipokampie [8, 9]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że leki przeciwdepresyjne mogą regulować ekspresję *BDNF*. Przewlekłe podawanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny zwiększało ekspresję *BDNF* i jego receptora *trkB* w hipokampie szczurów i myszy [10, 11]. Przeprowadzono również badania oceniające zmiany w zachowaniu zwierząt po bezpośrednim podaniu *BDNF* do określonych struktur układu limbicznego. Już po jednokrotnej infuzji tej neurotrofiny zauważyć można było utrzymujące się do 10 dni zmiany zachowania zwierząt podobne do tych obserwowanych po długotrwałym stosowaniu leków przeciwdepresyjnych [12]. Zgodnie z wynikami badań, długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych może hamować „negatywną regulację” ekspresji *BDNF*, modyfikując ją i chroniąc w ten sposób przed ujemnym działaniem przewlekłego stresu.

Chociaż ekspresja *BDNF* dotyczy przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, neurotrofina ta jest także obecna w surowicy krwi, co zostało potwierdzone w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Zdolność *BDNF* do przekraczania bariery krew–mózg może sugerować, że jego poziom w surowicy mógłby odzwierciedlać jego poziom w OUN [13]. Karege i wsp. [14] przeprowadzili badanie u pacjentów z epizodem depresji ($n = 30$), oznaczając poziomy *BDNF* w surowicy krwi i porównując je z poziomami u osób zdrowych ($n = 30$). Uczestniczący w badaniu pacjenci nie pobierali leków przeciwdepresyjnych. Uzyskane wyniki wykazały obniżenie poziomu *BDNF* w surowicy pacjentów z objawami depresji ($22,6 \pm 3$ ng/ml) w porównaniu z grupą kontrolną ($26,5 \pm 7$ ng/ml). Stwierdzono także korelację pomiędzy nasileniem objawów depresji a poziomem *BDNF* w surowicy krwi. Badania Shimizu i wsp. [15] potwierdziły powyższe rezultaty. Badali oni poziomy *BDNF* w surowicy krwi u pacjentów

z epizodem depresji nie leczonych lekami przeciwdepresyjnymi ($n = 16$), pacjentów z epizodem depresji leczonych lekami przeciwdepresyjnymi ($n = 17$) oraz w grupie kontrolnej ($n = 50$). Wyniki wykazały niższy poziom *BDNF* w surowicy krwi w grupie pacjentów nie leczonych (17,6 ng/ml) w porównaniu z grupą osób leczonych (30,6 ng/ml) i grupą kontrolną (27,7 ng/ml). Podobnie jak w poprzednim badaniu, również tu wykazano związek pomiędzy poziomami *BDNF* w surowicy a nasileniem objawów depresji w obu grupach pacjentów.

Ze względu na istotną rolę stresu w patogenezie depresji oraz biorąc pod uwagę wyniki badań wykazujących korelacje pomiędzy stresem, objawami depresji a ekspresją *BDNF*, celowe wydaje się uwzględnienie polimorfizmu genu *BDNF* w badaniach farmakogenetycznych depresji. W niniejszej pracy uwzględniono gen czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego *BDNF* – polimorfizm Val66Met. Badany polimorfizm genu *BDNF* znajduje się w pozycji 198 sekwencji kodującej. Jest to polimorfizm polegający na substytucji adeniny guaniną (A/G), co na poziomie białka powoduje zamianę aminokwasu waliny (Val) na metioninę (Met).

Material

W badaniu wzięło udział 90 pacjentów z regionu Wielkopolski – 21 mężczyzn i 69 kobiet w wieku od 19 do 68 lat (średnia wieku = 38 lat, SD = 12) – niespokrewnionych ze sobą, z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej umiarkowanego i ciężkiego stopnia. Do ustalenia diagnozy depresji spełniającej kryteria ICD-10 oraz DSM-IV użyty został strukturalizowany wywiad SCAN. Wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu farmakogenomicznym leków przeciwdepresyjnych GENDEP (Genome-based Therapeutic Drugs for Depression). Kryteria wyłączające z udziału w badaniu obejmowały: 1) obecność w wywiadzie choroby afektywnej dwubiegunowej, schizofrenii, zaburzeń psychotycznych niezgodnych z nastrojem, zaburzeń organicznych lub nadużywanie środków psychoaktywnych, 2) zażywanie leków przeciwpsychotycznych lub normotymicznych, 3) rozpoznanie depresji lekoopornej, 4) obecność ciężkich chorób somatycznych wymagających regularnego leczenia, np. cukrzyca, nadciśnienie, choroby nerek itd., 5) obciążony wywiad rodzinny (u krewnych pierwszego stopnia) chorobą afektywną dwubiegunową lub schizofrenią. Wszyscy pacjenci poinformowani zostali o celach pracy i przebiegu badania, i podpisali pisemną zgodę na jego przeprowadzenie, w tym na pobranie krwi do celów badań genetycznych. Projekt badania uzyskał akceptację Terenowej Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Metoda

Genomowy DNA uzyskano z leukocytów metodą wysalania. Polimorfizm Val66Met genu *BDNF* badano stosując technikę PCR-RFLP. Uzyskany produkt PCR o wielkości 197 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2,5% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel Val (G) identyfikowano na podstawie obecności prążków DNA o wielkości 124 i 73 pz; allel Met (A) charakteryzował się obecnością produktu

PCR nie ulegającym trawieniu restrykcyjnemu. Sekwencje starterów do PCR użytych w badaniach projektowane były przez M. Skibińską za pomocą programu internetowego „Primer3” dostępnego pod adresem: <http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3-www.cgi>.

Pacjenci w sposób losowy podzieleni zostali na dwie grupy – osoby otrzymujące escitalopram ($n = 51$) oraz osoby zażywające nortryptylinę ($n = 39$). Obydwa leki podawane były w dawkach terapeutycznych. Nasilenie objawów depresji oraz ocenę efektu leczenia przeprowadzono za pomocą skali Hamiltona (HAMD). Oceny dokonano przed włączeniem do badania (tydzień 0) oraz kolejno w 3, 6 oraz 8 tygodniu leczenia. W 8 tygodniu na podstawie porównania wyników uzyskanych w skali HAMD z wynikami z tygodnia 0 wyodrębniono dwie grupy pacjentów: osoby z dobrą odpowiedzią na lek (ang. responders) – poprawa $\geq 50\%$ w skali HAMD, oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi na lek (ang. non-responders) uzyskujący $< 50\%$ w skali HAMD.

Analiza statystyczna, obejmująca analizę rozkładu częstości genotypów, została przeprowadzona za pomocą pakietu statystycznego Statistica v.7.1, z zastosowaniem testu χ^2 Pearsona, natomiast analiza rozkładu częstości alleli – z wykorzystaniem testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. W przypadku grup o liczebności mniejszej niż 5 zastosowano test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera–Frimana–Haltona. Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy’ego–Weinberga analizowano, używając programu „Utility Programs For Analysis of Genetic Linkage”.

Wyniki

W analizie korelacji skal użytych do oceny nasilenia objawów depresyjnych stwierdzono istotny statystycznie współczynnik korelacji ($p < 0,05$) we wszystkich trzech skalach (HAMD, MADRS, BECK). Dlatego ze względu na stwierdzoną silną zależność pomiędzy skalami HAMD a MADRS w 8 tygodniu, do dalszych analiz w niniejszej pracy wybrano wartości skali Hamiltona. Ponieważ w małych populacjach, liczących poniżej 100 osób, prawdopodobieństwo zafałszowania wyniku jest stosunkowo wysokie, wynikające z nielosowej selekcji osobników, dlatego celem weryfikacji sprawdzono w analizowanych podgrupach pacjentów zgodność frekwencji genotypów badanych genów z prawem Hardy’ego–Weinberga. W badaniu nie stwierdzono odstępstwa od prawa Hardy’ego–Weinberga w wyodrębnionych podgrupach. Istotność (p) dla zgodności z prawem Hardy’ego–Weinberga wynosiła: u pacjentów z dobrą odpowiedzią na lek $p = 0,163$; u pacjentów z brakiem odpowiedzi na lek $p = 0,824$ (gdzie $p > 0,05$ oznacza zgodność z prawem Hardy’ego–Weinberga), co świadczy o dobrym losowym doborze badanej grupy.

W przypadku polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* nie uzyskano asocjacji zarówno w całej grupie badanej, jak i wydzielonych podgrupach pacjentów. W grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie escitalopramem nieznacznie częściej występował genotyp A/A (tabela 1).

Tabela 1. Liczebność genotypów polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* w grupie pacjentów z odpowiedzią na lek w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi*

BDNF		G/G n (%)	G/A n (%)	A/A n (%)	Ogółem n (%)	Chi ² df = 2	p
Escitalopram N = 51	Odpowiedź	23	8	5	36	0,570	0,751
		63,89%	22,22%	13,89%	100%		
	Brak odpowiedzi	10	4	1	15		
		66,66%	26,67%	6,67%	100%		
Nortryptylina N = 39	Odpowiedź	10	8	0	18	0,997	0,607
		55,56%	44,44%	0,00%	100%		
	Brak odpowiedzi	10	10	1	21		
		47,61	47,61	4,78%	100%		
Cała grupa N = 90	Odpowiedź	33	16	5	54	1,049	0,591
		61,11%	29,63%	9,26%	100%		
	Brak odpowiedzi	20	14	2	36		
		55,56%	38,89%	5,55%	100%		

* Test Chi² Pearsona

Częstość alleli *BDNF* nie różniła się istotnie statystycznie między pacjentami z dobrą odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne, zarówno w całej grupie badanej, jak i wydzielonych podgrupach (ze względu na otrzymywany lek) (tabela 2).

Tabela 2. Liczebność alleli polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* w grupie pacjentów z odpowiedzią na lek w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi*

BDNF		Allel G n (%)	Allel A n (%)	Ogółem n (%)	p
Escitalopram N = 51	Odpowiedź	54	18	72	0,798
		75,00%	25,00%	100%	
	Brak odpowiedzi	24	6	30	
		80,00%	20,00%	100%	
Nortryptylina N = 39	Odpowiedź	28	8	36	0,607
		77,8%	22,2%	100%	
	Brak odpowiedzi	30	12	42	
		71,4%	28,6%	100%	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cała grupa N = 90	Odpowiedź	82	26	108	1,000
		76,00%	24,00%	100%	
	Brak odpowiedzi	54	18	72	
		75,00%	25,00%	100%	

* Dokładny test Fishera

Wnioski

Dotychczas przeprowadzono pojedyncze badania oceniające związek polimorfizmu Val66Met ze skutecznością terapii przeciwdepresyjnej, jednakże, w myśl koncepcji neurorozwojowej, badacze postulują, że działanie neurotrofowe może stanowić jeden z mechanizmów efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych [16]. Potwierdzają to rezultaty badań przeprowadzonych na szczurach, wykazujące, że przewlekłe podawanie litu i niektórych leków przeciwdepresyjnych poprzez aktywację *BDNF* w OUN może powodować działanie neurotropowe [17]. Dotychczasowe wyniki badań farmakogenetycznych polimorfizmu Val66Met wykazały trend w kierunku częstszego występowania genotypu ValMet u osób z dobrym efektem leczenia fluoksetyną [18]. W pracach poznańskiego ośrodka potwierdzono natomiast związek polimorfizmu genu kodującego *BDNF* z efektem leczenia profilaktycznego litem w chorobie afektywnej dwubiegunowej [19].

W prezentowanym badaniu częstość występowania alleli oraz genotypów powyższego polimorfizmu badano zarówno w całej grupie, jak i w wydzielonych podgrupach pacjentów leczonych lekiem serotonergicznym (escitalopramem) lub noradrenergicznym (nortryptyliną). Wyodrębniono grupę pacjentów z dobrą odpowiedzią oraz brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Uzyskane w pracy rezultaty nie wykazały asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* z odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny (zarówno w przypadku całej grupy badanej, jak i wydzielonych podgrupach pacjentów ze względu na otrzymywany lek).

Podsumowując przedstawione w niniejszej pracy wyniki – nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem Val66Met genu *BDNF* a efektem terapii escitalopramem lub nortryptyliną.

Pomimo zgodności frekwencji badanych genów z prawem Hardy’ego–Weinberga, w którym nie stwierdzono odstępstwa ($p > 0,05$), co świadczyć może o dobrym (losowym) doborze badanej grupy, ograniczeniem prezentowanych wyników jest stosunkowo mała liczebność (wg wymogów badań farmakogenetycznych) wyodrębnionych podgrup pacjentów. Może to wiązać się z niewielką mocą badań i zwiększać ryzyko wystąpienia wyników fałszywie ujemnych. W związku z wielkością badanej grupy nie można wykluczyć, że badany polimorfizm zupełnie nie ma wpływu na odpowiedź na leczenie. Dlatego dopiero przeprowadzenie podobnych badań w większej grupie pacjentów z uwzględnieniem efektu terapii lekami przeciwdepresyjnymi mogłoby pozwolić na wyciągnięcie w pełni wiążących wniosków. Dodatkowo, dla przyszłych

badań interesująca wydaje się również ocena zależności pomiędzy wybranymi polimorfizmami genów a występowaniem objawów ubocznych typowych dla danego leku.

Badanie zostało sfinansowane z projektu Unii Europejskiej GENDEP (Genome-based Therapeutic Drugs for Depression) nr LSHB-CT-2003-503428.

Оценка связи между полиморфизмом Val/66met гена BDNF и ответом на лечение эсциталопрамом и нортриптилином в свете концепции нейротической депрессии

Содержание

Задание. Результаты исследований указывают на связь между изменениями содержания BDNF в сыворотке крови больных с депрессивными симптомами. В связи с концепцией невротического развития депрессии баданием настоящей работы была оценка связи между полиморфизмом Val66met гена BDNF и эффективностью лечения эсцитилопрамом и нортриптилином у людей, больных депрессией.

Метод. В группе исследованных находилось 90 пациентов без родственных связей (21 мужчина и 69 женщин), в возрасте 10–68 лет с диагнозом эпизода непсихотической депрессии умеренного и тяжелого состояния, определенных по критериям классификаций DSM-IV и ICD-10. Все пациенты принимали участие в фармакогеномическом исследовании антидепрессивных препаратов (ГЕНДЕП) и выразили письменное согласие на участие в этом эксперименте. Протокол исследования был акцептирован Территориальной комиссией этики Медицинского университета в г. Познани. При случайной выборке пациенты были разделены на две основные группы: 1) больные принимающие серотонинэргическим – эсциталопрамом (51 человек) с терапевтическими дозами 10–20 мг/сутки, 2) пациенты, леченные норадренэргическим лекарством – нортриптилином (39 больных) в дозах 75–100 мг/сутки. Эффективнвсть лечения определяли редукцией на $\pm 50\%$ пунктв в шкале Гамильтона на 8 неделе лечения. Генотипные определения были проведены на основании метода PCR-RF LP. Статистические анализы проведены при помощи программы Статистическая версия 7.1.

Результаты. В настаящей работе не найдено генотипных и аллелевых ассоциаций полиморфизма Val66met гена BDNT и эффектом лечения нортриптилином (генотипы $p = 0.607$ аллели $p = 0.607$) и эсциталопрамом (генотипы $p = 0.751$ аллели $p = 0.98$) у пациентов больных депрессией.

Der Zusammenhang zwischen dem Val66Met - Polymorphismus des BDNF - Gens und der Effekt der Therapie mit Nortryptin und Escitalopram im Hinblick auf die Idee der Neuroentwicklung und Depression

Zusammenfassung

Ziel. Die Ergebnisse der Studien aus den letzten Jahren zeigen einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen des BDNF-Spiegels im Blutserum der Patienten und den Depressionssymptomen auf. In der Anlehnung an die Idee der Neuroentwicklung der Depression war das Ziel der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen dem Val66Met - Polymorphismus des BDNF - Gens und der Wirksamkeit der Behandlung mit Escitalopram und Nortryptilin bei den an Depression kranken Personen.

Methode. Die untersuchte Gruppe bildeten 90 nicht verwandte Patienten (21 Männer und 69 Frauen), im Alter 19-68 Jahren, mit der Diagnose nicht depressive mittelgradige und schwere Episode nach diagnostischen DSM - IV und ICD - 10 - Kriterien. Alle Patienten nahmen an der Studie - Unternehmung Betroffenzentrierte Forschung (GENDEP) teil und erteilten eine schriftliche Genehmigung auf die Teilnahme an der Studie. Das Protokoll der Studie wurde durch die Örtliche Kommission für Ethik der Medizinuniversität in Pozna_ (Posen) akzeptiert. Die Patienten wuden in zwei Gruppen geteilt: 1). Die Personen, die mit serotinineren Mitteln behandelt wurden -

Escitalopram (n=51) in der therapeutischen Dosis 10-20mg/Tag; 2) Personen, die mit noradrenergen Mittel behandelt wurden - Nortryptilin (n=39) in der Dosis 75-100 mg/Tag. Mit der Wirksamkeit der Behandlung bestimmte man die Reduktion um > 50% Punkte in der Hamilton - Skala in der 8. Woche der Behandlung. Die Genotype - Bestimmungen der untersuchten Polymorphismen wurden nach dem PCR-RFLP - Verfahren durchgeführt. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm Statistica Version 7.1 gemacht.

Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Genotyp - und Allelen - Assoziationen des Val66Met - Polymorphismus des BDNF - Gens und dem Effekt der Therapie mit Nortryptilin (Genotype $p=0.607$, Allelen $p = 0.607$) und Escitalopram (Genotype $p = 0.751$, Allelen $p = 0.798$) bei den Patienten mit Depression nachgewiesen.

L'association du polymorphisme Val66Met du gène BDNF et la réponse à la thérapie d'escitaloprame et de nortriptyline du point de vue de la conception du développement neural de la dépression

Résumé

Objectif. Les certaines recherches démontrent l'association des changements du niveau de BDNF dans le sérum et des symptômes de la dépression. Ce travail vise à analyser l'association du polymorphisme Val66Met du gène BDNF et l'efficacité de la thérapie d'escitaloprame et de nortriptyline chez les patients avec la dépression.

Méthode. On examine 90 patients (21 hommes et 69 femmes, âge : 19–68 ans) souffrant de la dépression non psychotique modérée ou sévère, diagnostiqués d'après les critères de DSM-IV et ICD-10. Tous ont consenti à l'examen i ils sont examinés avec le GENDEP. Cet examen est aussi accepté par le comité local d'éthique de Poznan. Les patients sont divisés en deux groupes : 1) personnes (n=51) suivant la thérapie du médicament serotonergique – escitaloprame, dose : 10-20mg par jour, 2) personnes (n=39) suivant la thérapie du médicament noradrenergique – nortriptyline, dose : 75–100 mg par jour. L'efficacité thérapeutique est définie par la réduction de $\geq 50\%$ des points de l'échelle d'Hamilton après 8 semaines de la thérapie. Les génotypes sont déterminés avec la méthode PCR-RFLP. L'analyse statistique est faite avec le programme Statistica, version 7.1.

Résultats. Ce travail ne démontre pas d'association génotypique et des allèles du polymorphisme Val66Met du gène BDNF et de l'effet thérapeutique de nortriptyline (génotypes $p=0.607$, allèles $p=0.607$) et d'escitaloprame (génotypes $p=0.751$, allèles $p=0.798$) chez les patients avec la dépression.

Piśmiennictwo

1. Duman RS, Malberg J, Thome J. *Neural plasticity to stress and antidepressant treatment*. Biol. Psychiatry 1999; 46: 1181–1191.
2. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. *Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain*. J. Neurosci. 1995; 15: 7929–7939.
3. Sklair-Tavron L, Nestler EJ. *Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4 and BDNF on locus coeruleus neurons in vitro*. Brain Res. 1995; 702: 117–125.
4. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, Jackson C. *The neurotrophins NT-4/5 and BDNF augment serotonin, dopamine and GABAergic systems during behaviorally effective infusions to the substantia nigra*. Exp. Neurol. 1994; 130: 31–40.
5. Poo MM. *Neurotrophins as synaptic modulators*. Nat. Rev. Neurosc. 2001; 2: 24–32.
6. Rasmussen A, Shi L, Duman RS. *Down-regulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock*. Neuropsychopharmacol. 2002; 27: 133–142.

7. Barrientos R, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW. *Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation induced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist*. *Neurosc.* 2003; 121: 847–853.
8. Goldberg JL, Barres BA. *The relationship between neuronal survival and regeneration*. *Ann. Rev. Neurosc.* 2000; 23: 579–612.
9. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. *Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions*. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 708–714.
10. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment*. *J. Neurosc.* 1995; 15: 7539–7547.
11. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E. *Activation of trkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects*. *J. Neurosc.* 2003; 23(1): 349–357.
12. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. *Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression*. *J. Neurosc.* 2002; 22: 3251–3261.
13. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J. *Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier*. *Neuropharmacol.* 1998; 37(12): 1553–1561.
14. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M. *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. *Psychiatry Res.* 2002; 109(2): 143–148.
15. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K. *Alternations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*. *Biol. Psychiatry* 2003; 54(1): 70–75.
16. Duman RS. *Synaptic plasticity and mood disorders*. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 29–34.
17. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y. *Chronic lithium treatment increase the expression of brain-derived factor in the rat brain*. *Psychopharmacol.* 2001; 158: 100–106.
18. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. *Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females*. *Neuropsychobiol.* 2004; 49: 13–16.
19. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski P, Hauser J. *Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor*. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 20.

Adres: Aleksandra Rajewska-Rager
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 18.10.2007
Zrecenzowano: 17.01.2008
Przyjęto do druku: 25.07.2008

**Czasopismo internetowe
Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego**

Psychiatria i Psychoterapia
(ISSN 1895-3166)

wydawane wyłącznie w postaci elektronicznej pod adresem
www.psychiatriapsychoterapia.pl

zaprasza Czytelników i Autorów

Czasopismo publikuje recenzowane prace oryginalne z zakresu psychiatrii i psychoterapii, prace pogładowe, kazuistyczne, doniesienia tymczasowe, spostrzeżenia kliniczne, problemy dyskusyjne, polemiki, listy do redakcji dotyczące prac publikowanych w czasopiśmie i problemów istotnych dla środowiska, notatki kronikarskie i informacyjne itp., omówienia książek, doniesienia konferencyjne (postery, slajdy) oraz wybrane tłumaczenia.

W czasopiśmie m.in.:

Tania Nikiel, Magdalena Grygo: TRUDNOŚCI W ROZPOZNAWANIU I LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ U DZIECI – CZĘŚĆ I: IMPLIKACJE TEORETYCZNE

Tania Nikiel, Magdalena Grygo: TRUDNOŚCI W ROZPOZNAWANIU I LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ U DZIECI – CZĘŚĆ II: OPIS DWÓCH PRZYPADKÓW

Maciej Pilecki: PERCEPCJA KONTEKSTU RODZINNEGO W TERAPII INDYWIDUALNEJ I RODZINNEJ

adres e-mail redakcji: *molocko@poczta.fm*