

Wenlafaksyna i sertralina nie wpływają na ekspresję genów regulujących poziom kortyzolu u kobiet chorych na depresję

Venlafaxine and sertraline does not affect the expression of genes regulating stress response in female MDD patients

Ewa Banach¹, Aleksandra Szczepankiewicz²,
Anna Leszczyńska-Rodziewicz¹, Joanna Pawlak¹,
Monika Dmitrzak-Węglarz¹, Dorota Zaremba¹,
Joanna Twarowska-Hauser¹

¹ Zakład Genetyki w Psychiatrii, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Summary

Aim. The aim of this study was to analyze the expression of 3 genes involved in the regulation of HPA axis: GR, HSP90 and FKBP5, in patients with major depressive disorder (MDD) before antidepressant treatment and after 8 weeks of pharmacotherapy. Additionally, we analyzed the level of glucocorticoid receptor isoforms before and after treatment.

Methods. The study included 30 female patients (aged 18–60 years), with major depressive disorder diagnosed on the basis of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Antidepressant treatment included use of sertraline or venlafaxine. The assessment of patients' mental state (severity of depression) was checked by the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). After 8 weeks of treatment, the same clinical and molecular tests were performed. All of the patients underwent dexamethasone suppression test (DST). mRNA was isolated from the peripheral blood to evaluate the expression of the studied genes using real-time PCR with TaqMan probes. The concentration of GR isoforms (α and β) in serum was also determined using ELISA. Statistical analysis was performed using Statistica v.12.0 software.

Results. The abnormal cortisol level was only seen in 20% of patients. Dysregulation on HPA axis was observed in 10% of patients. We observed significant clinical improvement after 8 weeks of pharmacotherapy in all patients. Almost the whole group of patients (except

one patient) showed full remission of symptoms. We observed significant moderate correlation between cortisol level after DST before treatment and after 8 weeks of pharmacotherapy ($r^2 = 0.44$). The results showed no significant difference in the expression of 3 analyzed genes compared before and after 8 weeks of therapy. The results of ELISA showed decreased level of α isoform after pharmacotherapy, independent of drug.

Conclusions. The results showed no significant changes in the expression of genes involved in the stress axis activity during antidepressant therapy.

Słowa kluczowe: depresja, oś stresu, test deksametazonowy

Key words: depression, stress axis, dexamethasone suppression test

Wstęp

Jednym z endofenotypów choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) związanym z depresją melancholiczną jest zaburzona regulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis* – HPA) [1–4]. Zaburzone działanie osi PPN manifestuje się nieprawidłową odpowiedzią receptora glikokortykoidowego (GR) na przewlekłe podwyższony poziom kortyzolu towarzyszący przewlekłemu stresowi [2, 5]. Zaburzenia regulacji osi PPN można wykazać w teście hamowania deksametazonem (DST), ponieważ u 50–70% chorych na depresję obserwuje się brak hamowania wydzielania kortyzolu po podaniu deksametazonu [6].

Glikokortykoidy (GC) odgrywają istotną rolę w regulacji wielu procesów biologicznych, biorą udział w odpowiedzi na stres, metabolizmie tłuszczów i glukozy, a także w reakcjach odpornościowych. Receptor glikokortykoidowy występuje w cytoplazmie w postaci kompleksu białkowego, składającego się z białek opiekuńczych (HSP90, HSP70) oraz immunofilin (FKBP5) [7]. Po przyłączeniu się GC do kompleksu receptora receptor GR oddysocjowuje od kompleksu białek i ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie modyfikuje procesy transkrypcji poprzez bezpośrednie oddziaływanie z sekwencją promotora genów docelowych (*Glucocorticoid Response Element* – GRE) lub poprzez oddziaływanie typu białko-białko z czynnikami transkrypcyjnymi takimi jak NF- κ B, AP-1, jun/fos, STAT i NFAT [5].

Alternatywny splicing genu GR (*NR3C1*) u człowieka umożliwia regulację ilości cząsteczek mRNA receptora do stężenia GC. W jego wyniku może powstawać 5 izoform receptora: GR α , GR β , GR γ , GR-A i GR-P. Podstawowa izoforma, GR α , zwiększa wrażliwość receptora na GC, natomiast GR β jest izoformą mniej wrażliwą na obecność GC [7]. Istotny dla aktywności i biodostępności receptora GR jest stosunek izoformy α do β . Wykazano, że u pacjentów z depresją obserwuje się spadek ilości izoformy GR α , ale nie GR β , co może sugerować nieprawidłowy proces alternatywnego splicingu transkryptu receptora GR w depresji [7].

Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że leki przeciwdepresyjne zwiększają ekspresję mRNA GR w hipokampie u szczura [8, 9]. Dowiedziono, że depresja u szczura wywołana stresem prenatalnym korelowała ze zwiększoną ekspresją GR w hipokampie oraz zmniejszoną ekspresją FKBP51 w korze czołowej, natomiast podanie leku przeciwdepresyjnego (fluoksetyny, imipraminy, mirtazapiny lub tianeptyny) spowodowało normalizację zmian biochemicznych w grupie badanej, ale w grupie kontrolnej nie

wywołało żadnych zmian [10]. Xing i wsp. badali wpływ nowego potencjalnego leku przeciwdepresyjnego (RO-05) i zaobserwowali, że jego przewlekłe podawanie powoduje normalizację aktywności osi PPN [11]. Inkubacja jednojądrzastych komórek krwi z mitrazapiną powodowała wzrost ekspresji mRNA GR w leukocytach i monocytach człowieka po 2,5 godziny, a po 4, 24 i 48 godzinach ekspresja zmniejszała się [12].

Dotychczasowe badania naszego zespołu wykazały, że polimorfizmy genów związanych z regulacją osi stresu (*NR3C1*, *FKBP5*) odgrywają istotną rolę w predyspozycji do ChAJ [13-15]. Opierając się na wcześniejszych wynikach badań, założono, że leki przeciwdepresyjne mogą wpływać na ekspresję genów związanych z regulacją osi PPN u kobiet chorych na depresję. Celem była analiza ekspresji trzech genów związanych z regulacją osi PPN: *GR*, *HSP90* i *FKBP5* oraz analiza stężenia izoform GR α i GR β u pacjentów z ChAJ przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego oraz po 8 tygodniach farmakoterapii, uwzględniając wynik testu supresji deksametazonem.

Material

Do badania włączono 30 pacjentek z rozpoznaniem epizodu depresyjnego w przebiegu ChAJ, w wieku między 18 a 60 lat (średni wiek 38 \pm 10). Pacjentki były rekrutowane w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Diagnoza została postawiona w oparciu o kryteria diagnostyczne DSM-IV z użyciem ustrukturyzowanego kwestionariusza klinicznego (SCID) [16]. Stan psychiczny pacjenta określono na podstawie 17-punktowej Skali Oceny Depresji Hamiltona HDRS (*The Hamilton Depression Rating Scale*) [17]. Do badania zostały włączone pacjentki o nasileniu depresji co najmniej umiarkowanym (skala Hamiltona HDS > 18). Kryterium wykluczające stanowiło stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, rozpoznanie ciężkich chorób somatycznych i neurologicznych, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych lub uzależnień. Pacjentki włączone do badania były pacjentkami wcześniej nieleczonymi lub pacjentkami, u których przerwa w leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) wynosiła co najmniej 6 miesięcy – tzw. *drug free*.

Do leczenia wykorzystano jeden z dwóch leków przeciwdepresyjnych: sertralinę lub wenlafaksynę, do wyboru przez lekarza prowadzącego w zależności od nasilenia objawów klinicznych. Stosowano dawki dla sertraliny 50–150 mg, dla wenlafaksyny pomiędzy 75 a 225 mg. Pacjentki były leczone w monoterapii, dozwolone było doraźne aplikowanie leków nasennych (zolpidem, benzodiazepiny) przy założeniu, że przed pobraniem krwi w dniu 0 i po 8 tygodniach terapii konieczny jest co najmniej dwudniowy „wash-out” z leków nasennych.

U wszystkich pacjentek przed włączeniem leczenia wykonano podstawowe badania laboratoryjne oraz test hamowania deksametazonem (*Dexamethasone Suppression Test* – DST) przy uprzednim pobraniu krwi o godzinie 8.00 rano do oznaczenia stężenia kortyzolu i ekspresji genów badanych. Po 8 tygodniach leczenia wykonano te same badania laboratoryjne i kliniczne zgodnie z protokołem obowiązującym w badaniu GENDEP.

Rekrutacja pacjentów i protokół badania zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Metoda

Test hamowania deksametazonem (DST)

W dniu poprzedzającym test wszystkie pacjentki przyjęły tabletkę 1 mg deksametazonu o godzinie 23.00. Kolejnego dnia (dzień „1₀”) o godzinie 8.00 pobrano krew do oznaczenia stężenia kortyzolu w surowicy krwi. Tę samą procedurę przeprowadzono ponownie po 8 tygodniach leczenia LPD (dzień „1₈”) zgodnie ze schematem (ryc. 1). W przypadku prawidłowego działania osi PPN po podaniu deksametazonu obserwuje się hamowanie wydzielania kortyzolu następnego dnia rano. Jako wynik prawidłowy przyjmuje się stężenie kortyzolu < 50 nmol/l (< 1,8 µg/dl).



Rycina 1. Schemat procedury przeprowadzenia testu supresji deksametazonem (DST). Dzień 0₀ – włączenie do badań w trakcie epizodu depresyjnego; dzień 0₈ – dzień przed przeprowadzeniem DST po 8 tygodniach leczenia; dzień 1₀ – kolejny dzień po włączeniu do badań, w którym wykonano DST; dzień 1₈ – dzień po 8 tygodniach leczenia

Oznaczenie poziomu kortyzolu wykonano w laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu metodą radioimmunologiczną (RIA).

Badanie molekularne

Analizowano ekspresję 3 genów na poziomie mRNA: *GR* (Hs00353740_m1), *HSP90* (Hs00743767_sH), *FKBP5* (Hs01561006_m1) związanych z regulacją aktywności i biodostępności receptora GR. RNA wyizolowano z leukocytów krwi obwodowej w dniu włączenia do badania (tydzień 0) oraz po 8 tygodniach od momentu włączenia leczenia przeciwdepresyjnego (tydzień 8). Odwrotną transkrypcję wykonano z użyciem zestawu SuperScript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen). Ekspresję oznaczono metodą PCR w czasie rzeczywistym (qPCR) z użyciem sond ekspresyjnych typu TaqMan na aparacie Abi Prism7900HT (Thermo Fisher Scientific). Do analizy wyników wykorzystano pomiar ekspresji względnej (metoda ddCt) względem genu

referencyjnego (18S rRNA). Analizę wyników przeprowadzono w programie SDS RQ Manager i Expression Suite v.1.0.3 (Thermo Fisher Scientific).

ELISA

Krew pobraną do próbek bez antykoagulantu wirowano po upływie jednej godziny w celu uzyskania surowicy i mrożono w -80°C . Stężenie izoform: GR α i GR β w surowicy w tygodniu 0. i 8. analizowano z użyciem gotowych zestawów ELISA (Cloud-Clone Corp.) zgodnie z protokołem producenta.

Analiza statystyczna

Porównanie ekspresji genów przed terapią i po terapii przeciwdepresantami u tych samych pacjentek wykonano testem znaków Wilcoxon, a analizę korelacji pomiędzy nasileniem depresji a poziomem ekspresji genów przeprowadzono za pomocą testu korelacji rang Spearmana. Analizy przeprowadzono w programie Statistica v.12.

Wyniki

Charakterystyka grupy badanej

Grupę badaną stanowiło 30 kobiet ze średnią wiekiem 37,7 \pm 10,5 lat. Średnia długość trwania choroby wynosiła 5,1 \pm 6,0 lat (rozpiętość 19,5). Nie zaobserwowano istotnej korelacji między wiekiem pacjentek a stężeniem badanych hormonów (kortyzolu, hormonów tarczycy). Średnia liczba punktów w HDRS w momencie wejścia do badania (tydzień 0.) wyniosła 21,3 \pm 2,8 dla sertraliny oraz 26,9 \pm 3,7 dla wenlafaksyny.

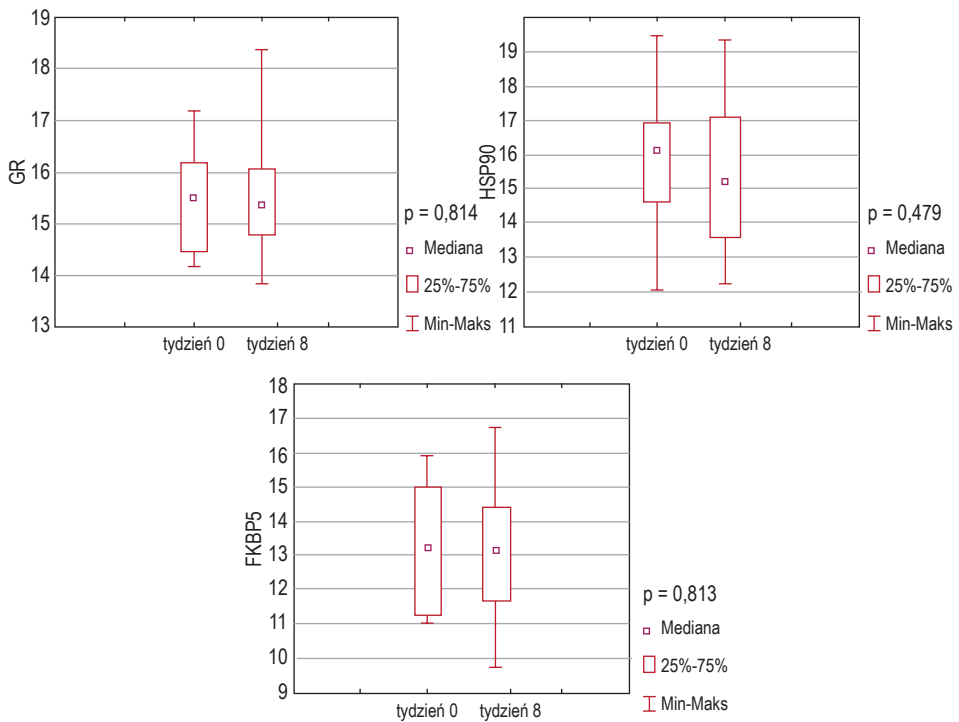
U 16 pacjentek do leczenia depresji zastosowano sertralinę, u 14 pacjentek wenlafaksynę. U wszystkich pacjentek zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną po 8 tygodniach farmakoterapii, niezależnie od stosowanego leku (> 50% redukcja objawów depresji w skali Hamiltona, HDRS), a u wszystkich, z wyjątkiem jednej pacjentki, zaobserwowano całkowitą remisję objawów (punkty w skali HDRS < 8). Średni wynik w skali HDRS po 8 tygodniach leczenia wyniósł 3,4 \pm 3,1 dla sertraliny i 5,0 \pm 2,4 dla wenlafaksyny.

Analiza stężenia kortyzolu

Średnia w grupie badanej w momencie rozpoczęcia badania wyniosła 507,23 \pm 209,70 nmol/L, po 8 tygodniach terapii średni poziom kortyzolu nieznacznie spadł (średnia wartość 476,50 \pm 200,73 nmol/L). W grupie badanej w momencie rozpoczęcia terapii poranne stężenie kortyzolu wykazało odchylenia od normy jedynie u 20% pacjentek (przekroczenie górnej granicy normy), u pozostałych mieściło się w granicach normy (130–690 nmol/l). Średni poziom kortyzolu nie różnił się istotnie między grupą pacjentek leczonych sertralina a grupą otrzymującą wenlafaksynę – ani wyjściowo ($p = 0,381$), ani po 8 tygodniach terapii ($p = 0,868$).

Analiza testu hamowania deksametazonem

Zaobserwowano wyjściowo zaburzoną regulację osi stresu (nieprawidłowy wynik DST) jedynie u trzech pacjentek (10% populacji badanej), u dwóch z nich nastąpiła normalizacja po 8 tygodniach terapii. Odnotowano istotną umiarkowaną korelację między stężeniem kortyzolu po DST przed rozpoczęciem terapii a stężeniem kortyzolu po 8 tygodniach terapii ($r^2 = 0,44$). W badanej grupie stwierdzono wyższe średnie stężenie kortyzolu po DST w momencie rozpoczęcia terapii ($450,83 \pm 229,88$ nmol/L) w porównaniu ze stężeniem kortyzolu po DST po 8 tygodniach terapii ($447,03 \pm 191,72$ nmol/L), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,944$). Średnie stężenie kortyzolu po DST w tygodniu 0. i 8. nie różniło się istotnie między pacjentkami stosującymi różne leki ($p > 0,05$).

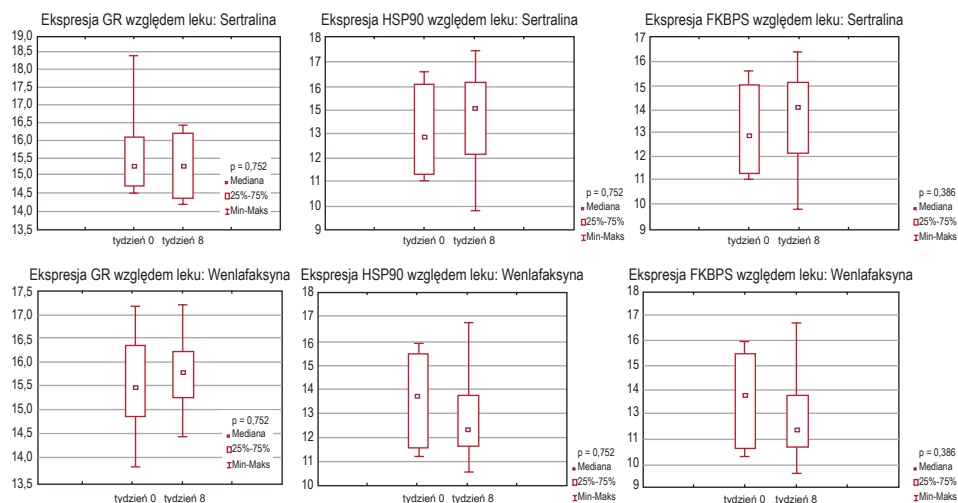


Rycina 2. Analiza porównawcza ekspresji mRNA genów (*GR*, *HSP90* i *FKBP5*) przed terapią i po terapii farmakologicznej

Analiza ekspresji mRNA badanych genów

Wyniki nie wykazały istotnych różnic w ekspresji trzech badanych genów po 8 tygodniach terapii w porównaniu z ekspresją przed rozpoczęciem terapii (ryc. 2). Natomiast analiza zmian w ekspresji badanych genów w zależności od stosowanego leku

wykazała, że po sertralinie ekspresja mRNA badanych genów ulegała obniżeniu, a po wenlafaksynie zwiększała się, jednak różnice te nie były istotne statystycznie (ryc. 3).



Rycina 3. Analiza porównawcza ekspresji genów (*GR*, *HSP90*, *FKBP5*) w zależności od stosowanego leku (sertralina/wenlafaksyna)

Analiza korelacji ze stopniem nasilenia depresji

Analiza korelacji ekspresji badanych genów z nasileniem objawów depresji w skali Hamiltona na początku terapii, jak i po 8 tygodniach leczenia nie wykazała istotnych związków ($p > 0,05$ dla wszystkich genów), niezależnie od stosowanego leku.

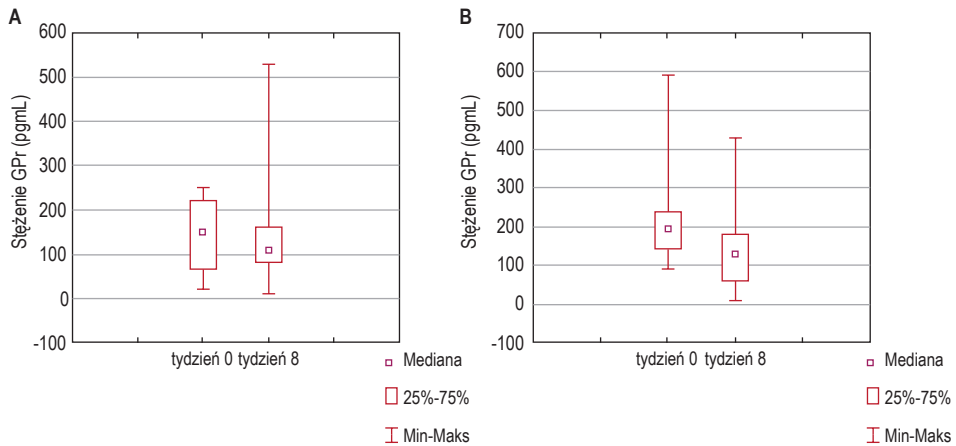
Stężenie izoform receptora GR

Analiza ELISA wykazała, że stężenie izoformy GR α zmniejsza się po terapii farmakologicznej, niezależnie od stosowanego leku, jednak spadek nie był istotny statystycznie (ryc. 4). Natomiast dla izoformy GR β stężenie powyżej progu detekcji stwierdzono tylko u jednej pacjentki, u pozostałych osób stężenie tej izoformy było niewykrywalne w surowicy. Z tego względu izoformę GR β wykluczono z dalszej analizy.

Omówienie wyników

W naszym badaniu wykazano spadek poziomu kortyzolu po 8 tygodniach terapii, co znalazło odzwierciedlenie w sytuacji klinicznej: u pacjentek zaobserwowano redukcję objawów w skali Hamiltona i poprawę kliniczną.

Wcześniej opublikowane badania wskazują na zaburzoną regulację osi PPN u około 50–70% pacjentów z depresją [7]. Zaburzenia te dotyczyły zarówno zwiększo-



Rycina 4. Stężenie izoformy GRα w momencie rozpoczęcia terapii oraz po 8 tygodniach leczenia a) sertralina ($p = 0,498$) oraz b) wenlafaksyna ($p = 0,262$)

nego poziomu kortyzolu [5], jak i zmniejszonej wrażliwości receptora GR [18]. Badania Newport i wsp. potwierdzają wzmoczoną odpowiedź osi PPN na stres psychologiczny u pacjentów z depresją [19]. Dodatkowo u pacjentów, u których stwierdzono w historii choroby występowanie traumy dziecięcej, odnotowano wyższy poziom kortyzolu po teście DST niż u pacjentów bez traumy [20]. W naszych badaniach wynik testu supresji deksametazonem wykazał zaburzenie osi HPA jedynie w przypadku 10% grupy badanej, co może być powodem braku widocznego wpływu terapii na ekspresję analizowanych genów.

Oba leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) zastosowane w badanej grupie różnią się między sobą mechanizmem działania. Wenlafaksyna jest związkiem dwupierścieniowym, blokującym zwrotny wychwyt serotoniny, noradrenaliny i, w znacznie mniejszym stopniu, również dopaminy [21]. Sertralina działa bezpośrednio na transporter serotoniny i dopaminy [22]. Analiza ekspresji trzech genów związanych z regulacją osi PPN: *GR*, *HSP90* i *FKBP5* u pacjentów z ChAJ przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego oraz po 8 tygodniach farmakoterapii nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla badanych genów. Jednak wyodrębnienie podgrup pacjentów ze względu na rodzaj zastosowanego leku przeciwdepresyjnego dowiodło, że istnieje tendencja do obniżenia ekspresji mRNA badanych genów po sertralinie, natomiast po wenlafaksynie obserwowano wzrost ekspresji po terapii. Dotychczas nie opublikowano żadnych prac analizujących zależność między zastosowanym lekiem a jego wpływem na regulację osi PPN lub ekspresję genów związanych z osią stresu.

Łukic i wsp. wykazali istotnie zwiększoną ilość cząsteczek receptora GR w cytoplazmie u pacjentów z depresją w stosunku do osób zdrowych z jednocześnie podwyższonym poziomem ekspresji genu *FKBP5*. Gen *FKBP5* wiąże się do kompleksu receptora GR, zmniejszając jego powinowactwo do liganda i ograniczając translokację

do jądra. Skutkiem zwiększonej aktywności *FKBP5* może być również zmniejszenie ilości receptora GR w cytoplazmie [23].

Analiza stężenia izoformy receptora GR α wykazała spadek stężenia po farmakoterapii. Wcześniejsze badania Matsubary i wsp. wykazały redukcję izoformy GR α u pacjentów nie tylko w trakcie epizodu ciężkiej depresji, ale również podczas remisji [24].

Wnioski

Podsumowując, możemy stwierdzić, że uzyskane wyniki nie wskazują na istotne zmiany ekspresji badanych genów w trakcie terapii przeciwdepresyjnej. Należy mieć jednak na uwadze, że powodem braku istotnych różnic może być relatywnie mała grupa badana oraz to, że jedynie u 10% pacjentek obserwowano wyjściowo zaburzenia regulacji osi PPN w teście supresji deksametazonem.

Piśmiennictwo

1. Antonijevic I. *HPA axis and sleep: Identifying subtypes of major depression*. Stress Amst. Neth. 2008; 11(1): 15–27.
2. Gold PW, Chrousos GP. *Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states*. Mol. Psychiatry 2002; 7(3): 254–275.
3. Brown ES, Chandler PA. *Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy*. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2001; 3(1): 17–21.
4. Holsboer H. *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. Neuropsychopharmacol. 2000; 23(5): 477–501.
5. Pariante CM. *The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem?* J. Psychopharmacol. (Oxf.). 2006; 20(4) (Suppl.): 79–84.
6. Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. *The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017; 165 nr Pt A, 14–120.
7. Watanuki T, Funato H, Uchida S, Matsubara T, Kobayashi A, Wakabayashi Y i wsp. *Increased expression of splicing factor *SRp20* mRNA in bipolar disorder patients*. J. Affect. Disord. 2008; 110(1–2): 62–69.
8. Okugawa G, Omori K, Suzukawa J, Fujiseki Y, Kinoshita T, Inagaki C. *Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurons*. J. Neuroendocrinol. 1999; 11: 887–895.
9. Peiffer A, Veilleux S, Barden N. *Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain*. Psychoneuroendocrinology 1991; 16: 505–515.
10. Szymańska M, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Basta-Kaim A, Kubera M, Leśkiewicz M i wsp. *The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and *FKBP51* concentration in prenatally stressed rats*. Psychoneuroendocrinology 2009; 34(6): 822–832.
11. Xing Y, Hou J, Meng Q, Yang M, Kurihara H, Tian J. *Novel antidepressant candidate RO-05 modulated glucocorticoid receptors activation and *FKBP5* expression in chronic mild stress model in rats*. Neuroscience 2015; 290: 255–265.

12. Vedder H, Bening-Abu-Shach U, Lanquillon S, Krieg J. C. *Regulation of glucocorticoid receptor-mRNA in human blood cells by amitriptyline and dexamethasone*. J. Psychiatr. Res. 1999; 33(4): 303–308.
13. Leszczyńska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Pawlak J, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. *Association, haplotype, and gene-gene interactions of the HPA axis genes with suicidal behaviour in affective disorders*. Scientific World Journal 2013; 207361.
14. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, Zaremba D i wsp. *Epistatic interaction between CRHR1 and AVPR1b variants as a predictor of major depressive disorder*. Psychiatr. Genet. 2013; 23(6): 239–246.
15. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Narozna B, Rajewska-Rager A, Wilkosc M i wsp. *FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2014; 164: 33–37.
16. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Version (SCID-CT)*. N. Y. Biom. Res. N. Y. State Psychiatr. Inst. 2007.
17. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
18. Holsboer F. *How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines?* Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9(8): 638–646.
19. Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. *Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse*. Biol. Psychiatry 2004; 55(1): 10–20.
20. Lu S, Gao W, Huang M, Li L, Xu Y. *In search of the HPA axis activity in unipolar depression patients with childhood trauma: Combined cortisol awakening response and dexamethasone suppression test*. J. Psychiatr. Res. 2016; 78: 24–30.
21. Rybakowski J, Jaracz J. *Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2000; 1: 83–96.
22. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P i wsp. *DrugBank: A comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration*. Nucleic Acids Res. 2006; 34(Database issue): D668–672.
23. Lukic I, Mitic M, Soldatovic I, Jovicic M, Maric N, Radulovic J i wsp. *Accumulation of cytoplasmic glucocorticoid receptor is related to elevation of FKBP5 in lymphocytes of depressed patients*. J. Mol. Neurosci. 2015; 55(4): 951–958.
24. Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, Nobumoto M, Watanabe Y. *Reduced Glucocorticoid Receptor alpha Expression in Mood Disorder Patients and First-Degree Relatives*. Biol. Psychiatry 2006; 59(8): 689–695.

Adres: Aleksandra Szczepankiewicz,
Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 20.01.2017

Zrecenzowano: 20.04.2017

Otrzymano po poprawie: 5.06.2017

Przyjęto do druku: 7.08.2017