

*Aktuelne teme/
Current topics*

ULOGA POLIMORFIZMA RS6265 GENA ZA
MOŽDANI NEUROTROFNI FAKTOR (*BDNF*)
U RAZVOJU KLINIČKE DEPRESIJE

THE ROLE OF THE BRAIN-DERIVED
NEUROTROPHIC FACTOR GENE RS6265
POLYMORPHISM (*BDNF*) IN
DEVELOPMENT OF MAJOR DEPRESSIVE
DISORDER

Aleksandra Milutinović¹, Nataša Vučinić², Biljana
Božin², Vojislava Bugarski Ignjatović³, Snežana
Smederevac⁴, Iva Barjaktarović⁵, Jovana Drljača⁶

Correspondence to:

doc. dr **Nataša Vučinić**,
Katedra za farmaciju,
Medicinski fakultet
Univerzitet u Novom Sadu
Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad,
Srbija
e-mail: natasa.vucinic@mf.uns.ac.rs

¹ Departman za biologiju i ekologiju, Prirodno-matematički fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu

² Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

³ Katedra za psihologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

⁴ Odsek za psihologiju, Filozofski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

⁵ Katedra opšteobrazovnih predmeta, Medicinski fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu

⁶ Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Ključne reči

moždani neurotrofni faktor, *BDNF*,
klinička depresija, biomarker, rs6265,
bihejvioralna genetika

Key words

brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*,
major depressive disorder, biomarker,
rs6265, behavioral genetics

Sažetak

Moždani neurotrofni faktor (*BDNF*) spada u proteinsku familiju neurotrofina i smatra se da je uključen u genezu određenih poremećaja raspoloženja. Polimorfizam rs6265 (Val66Met) doveden je u vezu sa kliničkom depresijom (MDD) i postoji veliki broj studija koje su ispitale ovaj odnos. Međutim, i posle mnogo godina istraživanja nije moguće utvrditi tačnu ulogu ovog polimorfizma kod MDD, te i danas ostaje otvoreno pitanje da li veza uopšte postoji i ako postoji da li je ovaj polimorfizam odgovoran za razvoj MDD ili samo njenih simptoma. Potrebno je sprovesti dalja i opsežnija istraživanja veze polimorfizma rs6265 i MDD.

UVOD

Depresija je psihijatrijski poremećaj koji se manifestuje kao patološko loše raspoloženje i negativan stav prema sebi, svom položaju u realnom svetu i svojoj budućnosti⁽¹⁾. Klinička depresija ili unipolarna depresija (engl. *Major Depressive Disorder*, MDD) okarakterisana je upornim osećanjem tuge i beznada, koje je praćeno gubitkom interesovanja i zadovoljstva za aktivnosti u kojima je pacijent ranije uživao i suicidalnim mislima, kao i fizičkim simptomima (nemogućnost koncentracije, promene u navikama spavanja i ishrane, fizička neaktivnost), pri čemu simptomi traju duže od dve nedelje⁽²⁾. Posledice kliničke depresije se negativno odražavaju na kvalitet života i

moćnost adaptacije, uz to da su pacijenti sa kliničkom depresijom podložni razvoju drugih bolesti (npr. dijabetes, epilepsija, kancer), te su važne i sa medicinskog i sa sociološkog aspekta⁽³⁾. Klinička depresija je najzastupljeniji tip depresivnih poremećaja prisutan kod ljudi oba pola, svih uzrasta i različitog socijalnog statusa. Na globalnom nivou od kliničke depresije oboli preko 300 i bez obzira na postojanje efikasnog lečenja, skoro 800 hiljada ljudi godišnje umire od suicida izazvanog kombinacijom kliničke depresije i povezanih somatskih stanja, u velikoj meri zbog neadekvatnog dijagnostifikovanja ove bolesti, čak i u državama sa visokim socio-ekonomskim statusom stanovništva⁽⁴⁾. Klinička depresija spada u heterogena i

kompleksna multifaktorska oboljenja, pri čemu uzročnici mogu delovati na različitim nivoima (psihološkom, biološkom, genetičkom i socijalnom), a mehanizmi patogeneze nisu sasvim jasni. Uprkos naprednom genomičkom pristupu i velikom broju pacijenata, nisu identifikovani specifični genski lokusi za predispoziciju ka depresiji, a identifikovano je preko 100 kandidat-gena sa mogućim uticajem na patogenezu depresije i njenih simptoma⁽⁵⁾. Procenjeno je da je heritabilnost depresije varira između 32-37%, a da je rizik za razvoj depresije dva-tri puta veći kod potomstva ljudi obolelih od depresije u odnosu na opštu populaciju⁽⁶⁾. Postoji nekoliko teorija o nastanku kliničke depresije i mnogo kandidat-gena, a jedna od njih podrazumeva oštećenu neurogenezu i neuroplastičnost. Prema ovoj teoriji, uzrok depresije leži u greškama u neurogenezi tokom ontogenetskog razvoja mozga i smanjenoj neurogenezi u adultnom mozgu, što potiče od ometenog metabolizma neurotrofnih faktora, primarno moždanog neurotrofnog faktora (BDNF)⁽⁵⁾. Jedan od prvih radova u kojima se razmatra povezanost ekspresije BDNF i depresije objavljen je 1995. godine⁽⁷⁾ i od tada je nastavljeno intenzivno istraživanje uloge neurotrofina u nastanku depresije i tretmanu antidepressivima, kod ljudi i na životinjskim modelima.

BDNF spada u neurotrofne faktore i svrstava se u neurotrofinsku familiju, a predstavlja mali sekretorni difuzibilni protein⁽⁸⁾. Neurotrofini imaju veoma konzerviranu strukturu u vidu nekovalentnog homodimera, pri čemu iza inicijacionog kodona sledi pro-region sa mestom za N-glikozilaciju⁽⁹⁾. Svaki protomer sastoji se od dva para antiparalelnih β -lanaca koji su povezani preko tri veoma fleksibilne petlje i interaguju preko motiva cisteinskog čvora, a celokupna tercijska struktura je stabilizovana preko tri disulfidna mosta^(10,11). Sinteza BDNF se dešava u endoplazmatskom retikulumu u formi prepro-molekula (preproBDNF), koji nakon uklanjanja signalnog peptida postaje proBDNF (oko 32 kDa). Molekul proBDNF se sortira u vezikule konstitutivnog sekretornog puta ili u vezikule regulisanog sekretornog puta, a dalje pod dejstvom intra- i ekstracelularnih proteaza biva isečen na zrelu formu BDNF (engl. *mature BDNF*-mBDNF, 14 kDa) i BDNF pro-peptid (N-terminalni kraj proBDNF, 18 kDa), koji se čuvaju i sekretuju zajedno⁽¹²⁾. Molekul proBDNF sastoji se od 247 amino-kiselina, od kojih prvih 1-18 čine signalni peptid, 19-128 BDNF pro-peptid i 129-247 čine mBDNF⁽¹³⁾. Sve tri forme BDNF (proBDNF, mBDNF i BDNF pro-peptid) pokazuju biološku aktivnost i imaju ulogu u nekoliko fizioloških funkcija nervnog sistema, među kojima i u onima u vezi sa patofiziologijom kliničke depresije i mehanizmima dejstva antidepressiva⁽¹⁴⁾. Sinteza, čuvanje i oslobađanje BDNF se dešava u glutamatergičnim neuronima, a čuvanje i aktivnošću uslovljeno oslobađanje je prisutno i u aksonskim i dendritskim završecima, ali učestalost pre- i/ili postsinaptičkog oslobađanja zavisi od signalnog puta u centralnom nervnom sistemu i intenziteta stimulusa⁽¹⁵⁾. Pored toga što se BDNF transportuje retrogradno od strane neurona perifernog i centralnog nervnog sistema, svoje dejstvo na postsinaptičke neurone centralnog nervnog sistema ostvaruje primarno anterogradnim transportom. Dodatno, BDNF može biti uključen i u regulisani intracelularni transport zajedno sa

svojim receptorom TrkB^(8,10). Biološka uloga BDNF podrazumeva neurogenezu i neuroplastičnost, tj. diferencijaciju, sazrevanje i preživljavanje neurona, kao i neuroprotektivni efekat u nepogodnim uslovima sredine^(10,16). Na dugoročnoj skali, BDNF je odgovoran za stvaranje sinapsi koje imaju ulogu u učenju i pamćenju tokom razvoja i adultnog perioda⁽¹⁷⁾. Receptor za mBDNF je tirozin-kinazni receptor B (TrkB), dok se BDNF, proBDNF i BDNF pro-peptid vezuju za izmenjenu formu TrkB receptora pod nazivom neurotrofinski receptor p75 (p75 NTR). Receptor TrkB sadrži vanćelijski ligand-vezujući domen sa mnogo mesta za glikozilaciju, jedinstven transmembranski domen i unutarćelijski domen sa tirozin-kinaznom aktivnošću, dok p75 NTR ne poseduje tirozin-kinazni domen i ima smanjen afinitet. Vezivanje BDNF za pre- i postsinaptičke TrkB uslovljava dimerizaciju receptora i posledičnu autofosforilaciju tirozinskih ostataka na aktivacionoj petlji, gde se dalje vezuju ciljni proteini⁽¹⁰⁾. Interakcija BDNF i TrkB ima antiapoptotički efekat i stimuliše neurogenezu i dugotrajnu sinaptičku potencijaciju (LTP) posredstvom signalnog puta preko mitogenom aktivirane kinaze (MAPK), fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K) i dovodi do rasta neurita aktiviranjem signalnog puta preko fosfolipaze C γ (PLC γ)⁽¹⁶⁾. Pored neurotrofnih efekata, BDNF-TrkB signalni put dovodi i do transkripcije, translacije i transporta proteina koji su uključeni u nekoliko formi neuroplastičnosti u različitim delovima mozga. Smatra se da TrkB i p75 NTR imaju dvosmernu antagonističku interakciju, koja zavisi od doze BDNF⁽¹¹⁾. Signalni putevi (npr. preko nuklearnog faktora NF- κ B, aktiviranje sfingomijelinaze, preko JNK-c-Jun N-terminalne kinaze) koji vode od aktiviranog p75 NTR imaju uloge u vezi sa pro- i antiapoptotičkim procesima⁽¹⁶⁾.

Klinička depresija i polimorfizam rs6265 (Val66Met) gena BDNF

Čovečji *BDNF* gen je veoma sličan onome miševa i pacova, međutim, usled razlika u broju egzona i alternativne transkripcije i translacije postoji više humanih proteinskih izoformi^(16,18). Humani *BDNF* gen lociran je na hromozomu 11p13, dugačak je preko 70 kb, a sastoji se od 11 egzona, sadrži devet funkcionalnih promotora koji su specifični za region mozga i za različita tkiva i u okviru egzona IX ima dva odvojena signala za poliadencilaciju. Ceo protein ili njegov većinski deo je kodiran 3'-egzonom, u zavisnosti od upotrebljenog 5'-egzona. Transkripti sa egzonima VI i IXabcd su najzastupljeniji od svih transkripata, dok su transkripti sa egzonima II, III, IV, V i VII specifični samo za mozak. Ekspresija *BDNF* gena je primarno regulisana na transkripcionom nivou preko dejstva kalcijuma, čiji ulazak u ćeliju aktivira faktore CREB i CaRF koji se vezuju za BDNF promotore, s tim što se u genu *BDNF* upotrebljavaju alternativni promotori i alternativna mesta početka transkripcije⁽¹⁸⁾. Takođe, transkripcija *BDNF* može biti smanjena putem epigenetičkih promena, npr. preko kalcijum/kalmodulin kinaze II (CaMKII) aktivirajući transkripcione represore ili preko fosforilacije S421 MeCP2 proteina koji uslovljava aktivaciju transkripcije gena *BDNF*^(18,19). Regulacija na posttranskripcionom nivou podrazumeva alternativni splajsing i alternativnu poliadencilaciju, što za rezultat ima transkripte sa različitom 5'-UTR i 3'-UTR sekvencom, a

sintetiše se najmanje 17 različitih transkripata, čiji funkcionalni značaj nije još sasvim poznat⁽¹⁸⁾. Takođe, regulacija na posttranslacionom nivou, u smislu izvan- ili unutarćelijskog sečenja proBDNF i prirode proteaze, nije sasvim poznata, ali veoma je važna zbog suprotstavljenih efekata BDNF i proBDNF⁽²⁰⁾. Jedan od načina regulacije ekspresije humanog *BDNF* gena, koji je prisutan samo kod čoveka, jeste preko gena *antiBDNF*, koji se eksprimira u skoro svim adultnim tkivima dajući stotine različitih nekodirajućih RNK molekula, koji sa *BDNF* transkriptima formiraju dvolančanu RNK⁽¹⁸⁾. BDNF se najviše eksprimira u neuronima, i to u centralnom nervnom sistemu (prevažodno hipokampus, amigdala, hipotalamus, cerebralni korteks i cerebelum), ali i u ćelijama neuroglije, skeletnih i srčanih mišića, pluća, testisa, prostate, placente^(18,21). Ekspresija BDNF raste u toku intrauterinog razvoja i svoj maksimum dostiže nakon rođenja zbog pojačanog formiranja sinapsi, pri čemu nivo ekspresije ne opada značajno u toku adultnog života s obzirom na esencijalnu funkciju za centralni nervni sistem⁽²²⁾, ali čak i u adultnom mozgu BDNF je prisutan u maloj količini⁽²³⁾. Jedan od najčešćih polimorfizama gena *BDNF* sa velikim funkcionalnim značajem jeste polimorfizam rs6265 (Val66Met), koji se nalazi u proBDNF regionu i podrazumeva zamenu valina u kodonu 66 u metionin (Met-alel). Prisustvo ovog polimorfizma remeti interakciju BDNF i RNK sa sortilinom koji kontroliše transport BDNF u regulisani sekretorni put i sa translinom i narušava dendritsko sortiranje BDNF i RNK^(3,24). Polimorfizam rs6265 registrovan je kod ljudi, ali ne i kod životinja i njegov efekat je dokazan *in vitro* - smatra se da ovaj polimorfizam smanjuje dendritski transport BDNF i oštećuje NMDAR-zavisnu sinaptičku plastičnost u hipokampalnim neuronima, oštećuje sinaptičku transmisiju i plastičnost u infralimbičkom medijalnom prefrontalnom korteksu, ali pospešuje glutamatergičnu transmisiju i oštećuje sinaptičku plastičnost u dorzalnom striatumu^(25,26). Testiranje efekta polimorfizma rs6265 nije pokazano *in vivo*, zbog nemogućnosti da se izmeri koncentracija BDNF u mozgu *in vivo*⁽²⁷⁾. Nasuprot Val-alelu, prisustvo Met-alela dovodi do promena u unutarćelijskom transportu i smanjenoj sekreciji mBDNF što dovodi do smanjene zapremine hipokampusa, tj. epizodičnog pamćenja i oštećenja hipokampalne funkcije⁽²⁸⁾. Generalno, polimorfizam rs6265 ima uticaj na oslobađanje BDNF-a u zavisnosti od aktivnosti, što posledično utiče na oslobađanje neurotransmitera⁽²⁹⁾ i dugotrajnu potencijaciju⁽³⁰⁾. Takođe, smatra se da BDNF pro-domen koju sadrži Val66Met postaje ligand za proneurotrofinski receptor SorCS2, koji ima ulogu u dopaminskoj mreži⁽³¹⁾.

Uticaj Met-alela na kliničku depresiju je kontroverzan, s obzirom da je u jednom broju studija ustanovljena statistički značajna povezanost između Met-alela i ove bolesti^(19,29,32), a kod druge grupe studija ne⁽³³⁻³⁵⁾. Dodatno, analizom haplotipa (polimorfizmi rs6265 i rs16917204) potvrđeno je da kombinacija polimorfizama 196A-11757G i 196G-11757C ima značajno nižu frekvenciju kod suicidalnih i nesuicidalnih pacijenata sa MDD u odnosu na zdravu kontrolu u korejskoj populaciji⁽³⁶⁾, kao i da je kombinacija polimorfizama rs988748-(GT)_n i rs6265 u jakoj korelaciji sa pojavom depresije u nemačkoj populaciji⁽³⁷⁾. Kontroverzni su i rezul-

tati meta-analiza, od kojih neke potvrđuju povezanost Met-alela i MDD⁽³⁸⁾, a druge ne^(39,40). Rezultati sprovedenih GWAS studija (engl. *genome-wide association study*) ne podržavaju hipotezu o velikoj i konzistentnoj ulozi BDNF kod depresije^(41,42). Treba naglasiti da je i u studijama koje su potvrdile značajnu vezu između Met-alela i MDD bilo osoba sa mutantnim genotipom koje nisu obolele od ove bolesti⁽³²⁾. U osnovi ove kontroverze može biti mnogo faktora-razlike među polovima, etničkim i starosnim grupama, mala veličina uzorka, nedostatak podataka o komorbiditetima ispitanika, nedovoljno dobro definisan fenotip kliničke depresije i neispitan odnos sa drugim *BDNF* polimorfizmima i faktorima sredine. Takođe, s obzirom da se pretpostavlja postojanje mnogo uzročnika MDD i da su u signalnu mrežu BDNF uključeni i drugi molekuli, ne treba očekivati potvrđivanje značajnog efekta BDNF u populacionim analizama⁽⁴³⁾. Frekvencija Met-alela varira 0,55-43,6% u Africi, Evropi i Aziji⁽⁴⁴⁾, a kod pacijenata obolelih od depresije nije ujednačena u odnosu na etničke grupe; kod azijskih populacija je viša (Malezijci 55%, Japanci 44,2%, Kinezi 51,2%, Korejci 54,2%, Tajvanci 53,2%) u odnosu na frekvenciju kod Belgijanaca (18%) ili Meksikanaca u SAD (11%)⁽³²⁾, što ukazuje na postojanje etničkih mentalnih karakteristika u vezi sa polimorfizmom rs6265. Studije na naeazijskim populacijama su grupisale genotipove Val/Met i Met/Met zajedno, zbog malog broja homozigota za Met-alel, iako nije poznato da li se on nasleđuje dominantno, kodominantno ili recesivno, što može sakriti uticaj molekularne heteroze, koja je moguća s obzirom da BDNF u veoma visokim dozama negativno utiče na raspoloženje, tj. i povišen nivo BDNF može uzrokovati depresivno ponašanje⁽⁴⁵⁾. U jednom broju studija nije potvrđena statistički značajna povezanost između Met-alela i razvoja MDD, ali je potvrđen značajan uticaj Met-alela na prateće kliničke karakteristike ove bolesti, kao što su psihoza i suicid⁽⁴⁶⁾ osim kod azijske populacije⁽⁴⁷⁾. Choo i saradnici⁽³⁶⁾ objavili su studiju u okviru koje su testirali hipotezu da je Met-alel odgovoran za neurološku podložnost suicidalnom ponašanju nezavisnom od same depresije, na šta rezultati ove, ali i drugih studija nisu ukazali^(47,48). Međutim, Pregelj i saradnici⁽⁴⁹⁾ su takođe ispitali vezu između Met-alela i suicida zaključivši da su Met/Val ili Met/Met genotipovi odgovoran za nasilne suicide samo kod ženskih pacijenata, a Verhagen i saradnici⁽⁵⁰⁾ su ustanovili da je polimorfizam rs6265 važniji za razvoj kliničke depresije kod muškaraca nego kod žena, što ukazuje na razlike između polova. Na osnovu jednog broja studija zaključeno je da je za razvoj MDD neophodna interakcija Met-alela sa drugim genima ili uslovima sredine⁽⁵¹⁾. Stres ima ulogu u razvoju poremećaja raspoloženja i ispitan je uticaj polimorfizma rs6265 na razvoj MDD u kombinaciji sa efektom stresa, koji podrazumeva izmenjenu aktivnost hipotalamus-hipofiza osovine prilikom izlaganja stresorima, što ukazuje na psihološku podložnost stresu⁽⁵²⁾. Pokazano je da su rani stresni događaji i zlostavljanje u detinjstvu prisutni kod pacijenata nosilaca Met-alela sa prvom depresivnom epizodom^(53,54,55), s tim što je utvrđeno da ovi faktori deluju nezavisno i da veći uticaj ima stres u ranoj životnoj dobi^(38,53). Međutim, povezanost između Met-alela i stresa u kontekstu MDD nije bila potvrđena za azijske popu-

lacije⁽⁵³⁾. Na podložnost za razvoj depresije takođe može uticati interakcija polimorfizma rs6265 sa polimorfizmima gena za proteine koji učestvuju u TrkB ili plazmin signalnim putevima⁽⁵⁶⁾. S obzirom da je polimorfizam rs6265 gena *BDNF* povezan sa smanjenom sekrecijom BDNF i smanjenom zapreminom hipokampusa, sprovedena su istraživanja koja su ispitala ove korelacije. U *post mortem* analizama, utvrđeno je da je nivo ekspresije BDNF (nivo iRNK i proteina) u mozgu smanjen kod pacijenata sa MDD u odnosu na zdrave ljude⁽⁵⁷⁾. Pošto se nivo BDNF ne može meriti u mozgu *in vivo*, kod pacijenata sa MDD testiran je nivo BDNF u krvi (serumu i plazmi), pošto je utvrđeno da BDNF može preći krvno-moždanu barijeru, tj. može reflektovati nivo BDNF u mozgu⁽⁵⁸⁾ i poređen je sa zdravom populacijom⁽¹⁴⁾. Dokazan je uticaj faktora kao što su uzrast, težina, pol i faza menstrualnog ciklusa na nivo BDNF u krvi⁽²²⁾, te ih treba uzeti u obzir pri merenju. Veliki broj studija potvrdio je snižen nivo BDNF u serumu i plazmi pacijenata sa MDD^(59,60,61) i smanjen nivo BDNF u trombocitima i smanjen nivo iRNK u perifernim limfocitima⁽⁶²⁾. Takođe, kod miševa i kod ljudi je pokazano da je polimorfizam rs6265 u vezi sa smanjenom zapreminom hipokampusa⁽⁶³⁾. Stoga se moglo pretpostaviti da je nivo BDNF u krvi biomarker za MDD. Međutim, na osnovu drugih studija zaključeno je da sâm polimorfizam rs6265 ne utiče na smanjenu sekreciju BDNF kao ni na smanjenu zapreminu hipokampusa⁽⁶⁴⁾. Youssef i saradnici⁽⁴⁸⁾ su potvrdili povezanost i Met-alela i nivoa BDNF proteina sa MDD, ali nisu našli vezu između polimorfizma i nivoa proteina, što je u skladu sa jednim delom objavljenih studija⁽⁶⁵⁾, ali ne svim⁽⁶⁶⁾, što ukazuje na kompleksnu vezu između polimorfizma rs6265 i nivoa BDNF u krvi, tj. otvara mogućnost da Met-alel ispoljava uticaj na nivo BDNF kada je u neslučajnoj vezi sa nekim drugim genom, što je potvrđeno za slučaj gena za serotoninški transporter⁽⁶⁷⁾. Na osnovu objavljenih studija nije moguće dovesti u vezu nivo BDNF i ozbiljnost depresije⁽⁶⁸⁾. Rezultati rada Bus i saradnika⁽⁶⁹⁾ idu u prilog tome da je veza između nivoa BDNF i depresije dvosmerna, tj. da i samo depresivno stanje dalje utiče na dalje smanjenje koncentracije BDNF u serumu. Nisu svi kompleti za detekciju BDNF osetljivi samo na BDNF, već detektuju i pro-BDNF, a uticaj pro-BDNF na BDNF nije potvrđen, te može dovesti do greške u interpretaciji rezultata^(59,70). S obzirom da se polimorfizam rs6265 nalazi u regionu BDNF pro-peptida, koji je detektovan u hipokampusu, smatra se da je BDNF pro-peptid ligand koji dovodi do smanjenja hipokampalne dugoročne depresije (LTD)⁽⁷¹⁾. Zbog razlika u biološkoj

funkciji svake od formi BDNF, pri merenju bi trebalo razdvojiti nivo e mBNDF, pro-BDNF i BDNF i pro-peptida. Konačno, smanjen nivo BDNF nije karakterističan samo za depresiju, pošto je slično smanjenje registrovano i kod šizofrenije i autizma⁽⁷²⁾. Ihara i saradnici⁽⁷³⁾ su zaključili da je snižen nivo BDNF u krvi verovatno samo marker depresivnog stanja (*state marker*), koji se pojavljuje nekoliko meseci pre nego što se razvije MDD, a ne njen uzročnik (*trait marker*). Međutim, ako se uzme da je u opštoj populaciji prosečna frekvencija Met-alela oko 20%, to bi značilo da je jedna od pet osoba barem heterozigotni nosilac ovog alela, te se osobama sa drugim faktorima rizika preporučuje genotipizacija za ovaj alel⁽⁷⁴⁾.

ZAKLJUČAK

Trenutno postoji veliki broj objavljenih radova koji se bave odnosom BDNF i depresije, a posebno polimorfizma rs6265 gena *BDNF*. Za sada nije ustanovljen jasan odnos između ovog polimorfizma i razvoja kliničke depresije, te se ne može sa sigurnošću reći na koji način u i u kojoj meri polimorfizam rs6265 utiče na kliničku depresiju. S obzirom da jedan deo studija navodi da je Met-alel uključen u razvoj depresije, dok drugi deo studija to negira. S obzirom na heterogenost, kompleksnost i multifaktorijalnost kod kliničke depresije, bez obzira na veliki broj studija koje negiraju vezu BDNF i kliničke depresije, ne treba odustati od daljih istraživanja ove povezanosti, s obzirom na to da su registrovani uticaji etničke i polne pripadnosti, uzrasta, nesavršenosti kompleta za merenje nivoa BDNF, nedovoljno dobro definisanje i dijagnostikovanje fenotipa kliničke depresije i nedovoljna istraženost interakcija sa drugim genima i uslovima sredine. Pogotovo je značajno imati na umu da je uticaj BDNF na kliničku depresiju dokazan u kombinaciji sa faktorima sredine kao što je stres ili traume iz detinjstva, kao i u kombinaciji sa nekim drugim genima. Neophodno je usavršiti metode za kvantifikovanje nivoa BDNF i sprovesti detaljnija istraživanja, koja će uključiti uticaj svih do sada dokazanih faktora za razvoj kliničke depresije.

Zahvalnica

Ovaj tekst je proistekao iz rada u okviru projekata Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (rešenje broj 179006 i 175006).

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) belongs to the neurotrophin protein family and is considered to be involved in genesis of some mood disorders. Polymorphism rs6265 (Val66Met) is reported to be connected with major depressive disorder (MDD) and there is a large number of scientific papers which analyzed this connection. However, even after many years of investigation it is not possible to determine the exact role of this polymorphism in MDD, so the question if a connection between this polymorphism and MDD even exists still remains unanswered and if it exists, it is unclear whether this polymorphism entails a state marker or a trait marker. It is necessary to carry out further research related to the connection of polymorphism rs6265 and MDD.

LITERATURE

1. Smulevich, AB. Depression in general practice. Moscow:Bereg. 2000.
2. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>, pristupljeno 15. 02. 2019.
3. Lang U, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2013;31:761-777.
4. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>, pristupljeno 15.02.2019.
5. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:334.
6. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Genetic Epidemiology*. 2000;15(10):1552-62.
7. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal of Neuroscience*. 1995;15:7539-7547.
8. Lanni C, Stanga S, Racchi M, Govoni S. The Expanding Universe of Neurotrophic Factors: Therapeutic Potential in Aging and Age-Associated Disorders. *Current Pharmaceutical Design*;2010;16(6):698-717.
9. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophins receptors. (Review). *Annual Review of Neuroscience*. 1995;18:223-53.
10. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 2004;22(3):123-131.
11. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2014;220:3-15.
12. Yang B, Ren Q, Zhang J-c, Chen Q-X, Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis. *Translational Psychiatry*. 2017;7:e1128.
13. Cardenas-Aguayo MDC, Kazim SF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Neurogenic and Neurotrophic Effects of BDNF Peptides in Mouse Hippocampal Primary Neuronal Cell Cultures. *PloS one*. 2013;8:e53596.
14. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010;64:341-357.
15. Matsuda N, Lu H, Fukata Y, Noritake J, Gao H, Mukherjee S, et al. Differential activity-dependent secretion of brain-derived neurotrophic factor from axon and dendrite. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(45):14185-14198.
16. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*. 2015;11(6):1164-1178.
17. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(8):603-14.
18. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007;90(3):397-406.
19. Zhou Z, Hong EJ, Cohen S, Zhao WN, Ho HY, Schmidt L, et al. Brain-specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity-dependent Bdnf transcription, dendritic growth, and spine maturation. *Neuron*. 2006;52(2):255-269.
20. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Neuroscience* 2013;14:7-23.
21. Webster MJ, Herman MM, Kleinman JE, Shannon Weickert C. BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expression Patterns*. 2006;6:941e951.
22. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*. 2005;26:115-23.
23. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *Neuroscience*. 2009;29(41):12764-12767.
24. Chiaruttini C, Vicario A, Li Z, Baj G, Braiuca P, Wu Y, et al. Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:16481-16486.
25. Notaras M, Hill R, van den Buuse M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Molecular Psychiatry* 2015;20:916-930.
26. Jing D., Lee FS, Ninan I. The BDNF Val66Met polymorphism enhances glutamatergic transmission but diminishes activity-dependent synaptic plasticity in the dorsolateral striatum. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt A):84-93.
27. You J, Yuan Y, Shi Y, Zhang Z, Zhang X, Li H. Lack of association between BDNF Val66Met gene polymorphism and late-onset depression in a Chinese Han population. *Acta Neuropsychiatrica*. 2009;21:186-190.
28. Bath KG, Jing DQ, Dincheva I, Neeb CC, Pattwell SS, Chao MV, et al. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1297-1304.
29. Lee Y, Lim SW, Kim SY, Chung JW, Kim J, Myung W, et al. Association between the BDNF Val66Met polymorphism and chronicity of depression. *Psychiatry Investigations*. 2013;10(1):56-61.
30. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*. 1996;16:1137-1145.
31. Glerup S, Olsen D, Vaegter CB, Gustafsen C, Sjoegaard SS, Hermey G, et al. SorCS2 regulates dopaminergic wiring and is processed into an apoptotic two-chain receptor in peripheral glia. *Neuron*. 2014;82:1074-1087.
32. Aldoghachi AF, Tor YS, Redzun SZ, Lokman KAB, Razaq NAA, Badamasi IM, et al. Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients. *PLOS One*. 2019;14(1):e0211241.
33. Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Sandhu MS, Luben R, Day NE, et al. No association between the BDNF Val66Met polymorphism and mood status in a non-clinical community sample of 7389 older adults. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(5):404-9.
34. Iga JI, Ueno SI, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with psychotic feature and suicidal behavior in Japanese major depressive patients. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(8):1003-6.
35. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, et al. BDNF genotype potentially modifying the association between incident stroke and depression. *Neurobiology of Aging*. 2008;29:789-792.
36. Choo M, Kim YK, Hwang JA, HJ Lee, Kim SH. The Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphisms and Suicidal Behavior in Major Depression. *Annals of Depression and Anxiety*. 2014;1(2):1006.
37. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biological psychiatry*. 2005;58:307-314.
38. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P, Uher R. Interaction between stress and the BDNF polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2014;12:7.
39. Eisen RB., Perera S, Banfield L, Anglin R, Minuzzi L, Samaan Z. Association between BDNF levels and suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2015;4:187.
40. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;8:308.
41. Lewis CM, Ng MY, Butler AW, Cohen-Woods S, Uher R, Piro K, et al. Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K population. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167:949-957.
42. Shi J, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, Coryell W, Scheftner WA, et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2011;16:193-201.

43. McClearn GE. Contextual genetics. *Trends in Genetics*. 2006;22:314–319.
44. Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger KA, Fry B, Fan JB, Schaffner SF, et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Molecular Psychiatry*. 2010;15:810–815.
45. Tsai SJ. Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11:156.
46. Khan MS, Wu GWY, Reus V, Hough CM, Lindquist D, Westrin A, et al. Low Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor is associated with Suicidal Ideation in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research*. 2019;273:108–113.
47. Gonzalez-Castro, T. B., Salas-Magana, M., Juarez-Rojop, I. E., Lopez-Narvaez, M. L., Tovilla-Zarate, C. A., Hernandez-Diaz, Y. Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;94, 208–217.
48. Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, Hsiung SC, Liu Y, Simpson NR, et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(6):528–538.
49. Pregelj P, Nedic G, Videtić Paska A, Zupanc T, Nikolac M, Balažić J, et al. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *Journal of Affective Disorders*. 2011;128:287–290.
50. Verhagen M., van der Meij A, van Deurzen PA, Janzing JG, Arias-Vásquez A, Buitelaar JK, et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry*. 2010;15(3):260–271.
51. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biological Psychiatry*. 2010;59:673–680.
52. Alexander N, Osinsky R, Schmitz A, Mueller E, Kuepper Y, Hennig J. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:949–953.
53. Zhao M, Chen L, Yang J, Han D, Fang D, Qiu X, et al. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *Journal of Affective Disorders*. 2018;227:226–235.
54. Carballedo A, Morris D, Zill P, Fahey C, Reinhold E, Meisenzahl E, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and early life adversity affect hippocampal volume. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2013;162B:183–190.
55. Harrisberger F, Smieskova R, Schmidt A, Lenz C, Walter A, Wittfeld K, et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;55:107–118.
56. Tsai SJ. The P11, tPA/plasminogen system and brain-derived neurotrophic factor: implications for the pathogenesis of major depression and the therapeutic mechanism of antidepressants. *Medical Hypotheses* 2007;68:180–183.
57. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Molecular Brain Research*. 2005;136:29–37.
58. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553–61.
59. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T, et al. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLOS One*. 2012;7:e42676.
60. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Gabriela Nielsen M, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(6):763–73.
61. Colle R, Trabado S, David DJ, Brailly-Tabard S, Hardy P, Falissard B, et al. Plasma BDNF Level in Major Depression: Biomarker of the Val66Met BDNF Polymorphism and of the Clinical Course in Met Carrier Patients. *Neuropsychobiology*. 2017;75(1):39–45.
62. Lee BH, Kim YK. BDNF mRNA expression of peripheral blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recently attempted suicide. *Journal of Affective Disorders*. 2010;125:369–373.
63. Pezawas, L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(24):10099–10102.
64. Harrisberger F, Spalek K, Smieskova R, Schmidt A, Coyne D, Milnik A, et al. The association of the BDNF Val66Met polymorphism and the hippocampal volumes in healthy humans: a joint meta-analysis of published and new data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;42:267–278.
65. Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2010;20:535–544.
66. Ozan E, Okur H, Eker C, Eker OD, Gönül AS, Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Research Bulletin*. 2010;81:61–65.
67. Bhang S, Ahn JH, Choi SW. Brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene-linked promoter region genes alter serum levels of brain-derived neurotrophic factor in humans. *Journal of Affective Disorders*. 2011;128:299–304.
68. Caldieraro MA, Vares EA, Souza LH, Spanemberg L, Guerra TA, Wollenhaupt-Aguir B, et al. Illness severity and biomarkers in depression: Using a unidimensional rating scale to examine BDNF. *Comprehensive Psychiatry*. 2017;75:46–52.
69. Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, Penninx BW, Prickaerts J, Elzinga BM, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(5):602–8.
70. Polacchini A, Metelli G, Francavilla R, Baj G, Florean M, Mascaretti LG, et al. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Scientific reports*. 2015;5:17989.
71. Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Lume M, Matsumoto T, Hara T, et al. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112:E3067–E3074.
72. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turk CW, et al. C.A. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(9):1108–19.
73. Ihara K, Yoshida H, Jones PB, Hashizume M, Suzuki Y, Ishijima H, et al. Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: a case-control study in a population cohort. *Translational Psychiatry*. 2016;12(6):e782.
74. Chen MJ. Should You be Genotyped for the BDNF Val66Met Polymorphism? *EC Neurology*. 2017;8(5):125–128.