

Częstość występowania genotypów apolipoproteiny E i interleukiny 1 β w depresji naczyniowej i możliwy wpływ polimorfizmu genów na efektywność leczenia

Hanna Wehr¹, Tadeusz Parnowski², Małgorzata Bednarska-Makaruk¹,
Sławomira Kotapka-Minc², Maria Rodo¹, Anna Sułek¹.

¹ Department of Genetics head: prof. dr hab. Jacek Zaremba and

² Department of Psychogeriatrics II Department of Psychiatry head: doc.

Tadeusz Parnowski

Institute of Psychiatry and Neurology Warsaw Poland

Słowa kluczowe; Apolipoprotein E interleukina 1 β depresja naczyniowa leczenie

Streszczenie

Celem pracy była identyfikacja polimorfizmu genów apolipoproteiny E i interleukiny 1 β u pacjentów z depresją późnego wieku, ocena częstości występowania alleli i ich możliwego wpływu na naczyniowe czynniki ryzyka i na efektywność leczenia antydepresyjnego. Zbadano 37 osób z depresją i 133 osoby grupy kontrolnej. Pacjenci byli leczeni pięcioma grupami leków. Polimorfizm apolipoproteiny E badano przy użyciu metody Hixsona i Vernier, polimorfizm +3953 interleukiny 1 β według Takamatsu i i. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych alleli między pacjentami z depresją a grupą kontrolną.

U nosicieli allelu $\epsilon 4$ apolipoproteiny E zaobserwowano tendencję do występowania większej ilości naczyniowych czynników ryzyka oraz tendencję do mniejszej poprawy po leczeniu antydepresyjnym. U nosicieli obu niekorzystnych alleli apolipoproteiny E i interleukiny 1 β stwierdzono istotnie gorszą poprawę po leczeniu w porównaniu z nienosicielami tych alleli. W konkluzji można przyjąć wpływ polimorfizmu genów apolipoproteiny E i interleukiny 1 β na efektywność leczenia antydepresyjnego.

Address for correspondence: Hanna Wehr Institute of Psychiatry and Neurology
Department of Genetics ul. Sobieskiego 9 Warsaw 02957
FAX 3213 399 Wehr@ipin.edu.pl

Instytut Psychiatrii i Neurologii ul. Sobieskiego 9 tel 4582310

Wprowadzenie

Isoforma 4 apolipoproteiny E (ApoE) jest dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera [Corder et al. 1993, Wehr et al. 2000]. Zaobserwowano również, że sprzyja on rozwojowi arteriosklerozy [Davignon et al. 1988]. Depresja została uznana, przez niektórych autorów, za chorobę naczyniową [Alexopoulos et al. 1997, Steffens et al. 1998]. Sugerowano także, że pacjenci z depresją późnego wieku współposiadają naczyniowe czynniki ryzyka. Nebes et al. [2001] opisał ogniska hiperdensyjne w głębokiej istocie białej, związane z objawami zaburzeń depresyjnych. Powyższa zależność była szczególnie silna u nosicieli allelu APOE $\epsilon 4$. W wyniku uznania, że depresja późnego wieku jest często obciążona ryzykiem rozwoju AD oraz, że wyniki neuroobrazowania są podobne w obu jednostkach chorobowych, założono możliwość wspólnego mechanizmu oraz możliwy wpływ polimorfizmu apolipoproteiny E w rozwoju depresji. Ten związek nie został dotychczas wyjaśniony.

Krishnan et al. [1996] zauważyli, że allel APOE $\epsilon 4$ występuje znacznie częściej w grupie pacjentów depresji późnego wieku, niż w grupie chorych z depresją młodzieńczą. Zaobserwowano wcześniejszy początek depresji u nosicieli tego allelu, a późniejszy u nosicieli allelu $\epsilon 2$ [Holmes et al. 1990]. Wyniki tych badań nie zostały jednak potwierdzone przez innych autorów [Forsell et al. 1997]. Powiązanie pomiędzy $\epsilon 4$ i zaburzeniami pamięci u pacjentów cierpiących na depresję zostało opisane przez Stewarta et al. [2001]. Ostatnio Mueller-Thomsen et al. donieśli o zwiększonej częstości występowania allelu $\epsilon 4$ u kobiet cierpiących na zaburzenia depresyjne lecz związku takiego nie potwierdzono u mężczyzn.

Dowiedziano, że polimorfizm APOE ma wpływ na efektywność terapii AD. Ogłoszono, że leki cholinergiczne są skuteczniejsze u pacjentów nie będących nosicielami allelu $\epsilon 4$, jednak z drugiej strony u nosicieli tego allelu uzyskano lepsze efekty w wyniku stosowania związków katecholaminergicznych [Poirier 1999].

Interleukina 1 (IL 1) jest silną cytokiną prozapalną, której ilość znacznie wzrasta w chorobie Alzheimera [Mrak and Griffin 2002]. IL 1 β przejawia dwa typy polimorfizmu: -511 oraz +3953. Podano, że allel +3953 T (allel 2) polimorfizmu +3953 jest związany ze zwiększoną produkcją tej cytokiny [Pociot et al. 1992] i gra niesprzyjającą rolę w kilku schorzeniach neurologicznych i psychiatrycznych.

Cel badania

Ocena częstości występowania allelów APOE oraz IL 1 β w grupie pacjentów z depresją wieku późnego i ich możliwego wpływu na naczyniowe czynniki ryzyka oraz efektywność leczenia antydepresyjnego.

Materia i metody

Badana grupa składała się z 37 pacjentów cierpiących za depresję – 15 mężczyzn i 22 kobiet, średnia wieku wynosiła 73.9 ± 6.15 lat. Kliniczne kryteria depresji naczyniowej użyte w diagnostyce według Alexopoulos et al. [1997] i Steffens et al. i Krishnan [1998]. Osoby z innymi zaburzeniami psychicznymi takimi jak: schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne oraz pacjenci, u których stwierdzono demencję według kryteriów NINCDS ADRDA oraz NINDS AIREN zostali wykluczenia z badania. Procesy poznawcze oceniono na podstawie Minimal Mental Scale (MMSE). Nasilenie objawów depresyjnych oceniono na podstawie Clinical Global Impression Scale (CGI) [Yesavage i Brink 1983].

Grupa kontrolna częstości występowania porównywanych allelów składała się z 133 osób: 63 mężczyzn i 70 kobiet (średnia wieku 71.2 ± 7.98 lat) nie cierpiących na zaburzenia psychiczne.

Przeanalizowano występowanie szeregu naczyniowych czynników ryzyka, takich jak: zaburzenia przepływu wieńcowego i mózgowego, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze.

Terapia

Pacjenci leczeni byli lekami przeciwdepresyjnymi, które nie wpływały na procesy poznawcze, przez okres 4-8 tygodni, następnie zostali poddani badaniu po raz drugi. W zależności od indywidualnych wskaźników klinicznych depresji oraz tolerancji terapii pacjenci leczeni byli następującymi lekami:

Grupa I – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; Grupa II – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; Grupa III – odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy; Grupa IV – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; Grupa V – leki noradrenergiczne. Zastosowano od jednej do siedmiu serii. U 24 pacjentów tolerancja terapii była dobra. 12 osób zgłosiło jeden efekt niepożądany, jedynie jeden pacjent przejawiał nietolerancję kilku

leków. Ilość terapii dostarczała informacji o wrażliwości lub oporności na leczenie (im więcej typów leków należało zastosować, tym bardziej pacjent był oporny na terapię). Stopień poprawy oceniono według skali CGI. Ocena oparta była o następującą skalę: zmiana o 3 punkty – znaczna poprawa; 2 punkty – poprawa; 1 punkt – brak poprawy.

DNA, w celu identyfikacji genotypu, wyizolowano z limfocytów krwi, polimorfizm apolipoproteiny E badano przy użyciu metody Nixona i Vernier [1990], polimorfizm +3953 interleukiny 1 β według Takamatsu et al. [2000].

Znamiennosć statystyczną wyliczono za pomocą testów Chi² i t-Studenta.

Poprawkę/dostosowanie wieku wykonano przy użyciu wielokrotnej regresji linearniej.

Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Etyki oraz Instytut Psychiatrii i Neurologii.

Wyniki

U badanych pacjentów wystąpiło od 1 do 13 faz depresyjnych. Czas trwania zaburzeń depresyjnych wynosił od 2 do 36 miesięcy. Depresję o łagodnym nasileniu zaobserwowano u 3 pacjentów, podczas gdy umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką odpowiednio u 14, 11 i 9 chorych. Średni wynik MMSE w badanej grupie wynosił 25.3.

U większości pacjentów (30) występowało od jednego do pięciu naczyniowych czynników ryzyka: 15 z nich cierpiało na nadciśnienie tętnicze, 10 zaburzenia przepływu w naczyniach wieńcowych i arytmie, 6 przeżyło zawał mięśnia sercowego, 3 chorowało na cukrzycę.

Częstość występowania alleli apolipoproteiny E oraz alleli IL 1 β u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i w grupie kontrolnej przedstawia tabela 1. Nie zaobserwowano statystycznie znamienitych różnic w częstości występowania alleli apolipoproteiny E oraz IL 1 β pomiędzy pacjentami i grupą kontrolną.

Ilość naczyniowych czynników ryzyka u pacjentów z depresją nosicieli i badanych pozbawionych allelu APOE ϵ 2, nosicieli i badanych pozbawionych ϵ 4 oraz nosicieli i badanych pozbawionych allelu IL 1 β 2 przedstawia tabela 2. Jako że wiek ma poważny wpływ na naczyniowe czynniki ryzyka, ustalono jego średnie wartości. Średnie wartości nie wykazują znamienitych różnic pomiędzy grupami, należy jednak wspomnieć, że z sześciu badanych z więcej niż dwoma naczyniowymi czynnikami ryzyka, trzech należało do grupy nosicieli allelu ϵ 4, podczas gdy żaden z chorych z grupy ϵ 2 nie był obciążony taką ilością czynników.

6 pacjentów z całej grupy było jednocześnie nosicielami obu niekorzystnych alleli ApoE ϵ 4 oraz IL 1 β 2. 13 pacjentów nie było nosicielami żadnego z tych alleli. Porównanie obu grup ujawniło większą liczbę naczyniowych czynników ryzyka u nosicieli obu alleli: 2.0 ± 1.55 (1.90) dla nosicieli w porównaniu do 1.5 ± 1.06 (1.59) dla osób ich pozbawionych, różnica nie jest jednak statystycznie znamiennej [p=0.524 (0.569)].

W celu porównania wrażliwości na leczenie, zależnej od genotypu ApoE i IL 1 β , pacjenci zostali podzieleni na grupy nosicieli i badanych pozbawionych allelu ϵ 2, nosicieli i badanych pozbawionych allelu ϵ 4 oraz nosicieli i badanych pozbawionych allelu IL 1 β 2. Odpowiedź na leczenie w tych grupach przedstawia tabela 3. Zauważono tendencje mniejszego postępu u nosicieli ϵ 4 w porównaniu z osobami pozbawionymi tego allelu. Nie odnotowano różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy nosicielami oraz pacjentami pozbawionymi allelu IL 1 β .

Tabela 4 przedstawia wrażliwość na terapię u nosicieli i badanych pozbawionych obu niekorzystnych alleli. Ustalono niewielką ale znamiennej różnicę, ukazującą mniejszą poprawę u nosicieli obu alleli ApoE ϵ 4 i IL 1 β 2.

Dyskusja

Wyniki badań są podobne do wyników kilku innych autorów, którzy nie znaleźli różnic w częstości występowania alleli ApoE wśród pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i grupą kontrolną. Opierając się na wynikach wydaje się, że polimorfizm ApoE nie ma znaczenia w podatności na depresję późnego wieku.

Zgodnie z koncepcją, że depresja wieku podeszłego jest chorobą heterogenną oraz że u znacznej ilości pacjentów naczyniowe czynniki ryzyka grają ważną rolę w patogenezie [van den Bergh et al. 2001] można oczekiwać, że nosiciele allelu ϵ 4 mogą posiadać więcej naczyniowych czynników ryzyka. Może być to spowodowane niekorzystną rolą allelu ϵ 4, rozwoju arteriosklerozy. W grupie pacjentów z depresją o późnym początku połowa nosicieli ϵ 4 obarczona była więcej niż dwoma naczyniowymi czynnikami ryzyka lecz żaden pacjent z grupy nosicieli ϵ 2.

Zauważono lepszą reakcję na leczenie przeciwdepresyjne u pacjentów nie będących nosicielami allelu ϵ 4 w badanej grupie, jednakże wyniki nie są statystycznie znamienne, możliwe, że powodu zbyt małej liczby nosicieli specyficznych alleli.

W literaturze istnieją doniesienia o powiązaniu prozapalnych cytokin z depresją [Dentino et al. 1999]. Jako że stan zapalny gra ważną rolę w procesach naczyniowych oraz że

allel 2 polimorfizmu genu +3953 interleukiny IL 1 β zwiększa swoją ekspresję, wydaje się prawdopodobne, że gen ten może grać pewną rolę zarówno w odniesieniu do czynników ryzyka, jak i odpowiedzi na leczenie u badanych pacjentów, autorzy nie zauważyli jednak różnic w tym względzie.

Różnice ujawniły się u nosicieli niekorzystnych form obu genów: allelu apolipoproteiny E ϵ 4 i allelu IL 1 β .

Autorzy przedstawili tendencje do większej ilości naczyniowych czynników ryzyka oraz znaczący wpływ na efektywność terapii u badanych pacjentów. Wspomnieć należy również, że w grupie pacjentów zauważono konieczność wprowadzenia większej ilości terapii oraz większej ilości leków zlecanych w celu osiągnięcia poprawy. Ten fakt może wskazywać na to, że inne niż genetyczne czynniki, np. psychosocjalne, mogą mieć znaczenie w patogenezie depresji wieku późnego.

References

1. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E and the risk of Alzheimer disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
2. Wehr H, Parnowski T, Puzynski S, Bednarska-Makaruk M., Bisko M., Kotapka-Minc S., Rodo M., Wołkowska M. Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 70-73.
3. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.
4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silberweig D, Charlson M. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915-922.
5. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 705-712.
6. Nebes RD, Vora IJ, Meltzer CC, Fukui M.B., Williams RL., Kamboh MI., Saxton J., Houck PR, DeKosky ST, Reynolds CF. Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults without clinical depression. *Am J Psychiatry* 2001;158: 878-884.
7. Krishnan KRR, Tupler LA, Ritchie JC, McDonald WM, Knight DL, Nemeroff CB, Carroll BJ. Apolipoprotein E- ϵ 4 frequency in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 69-71.
8. Holmes C, Russ C, Kirov G, Aitchison KJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. Apolipoprotein E: depressive illness, depressive symptoms, and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 159-164.
9. Forsell Y, Corder EH, Basun H, Lannfelt L, Vitanen M, Winblad B. Depression and dementia in relation to apolipoprotein E polymorphis in a population sample age 75+. *Biol Psychiatry* 1997; 43: 898-903.
10. Stewart R, Russ C, Richards M, Brayne C, Lovestone S, Mann A. Depression, APOE genotype and subjective memory impairment: a cross-sectional study in an African-Caribbean population. *Psychol Med* 2001; 31: 431-440.

11. Mueller-Thomsen T, Arlt S, Ganzer S, Mann U, Mass R, Naber D, Beisiegel U. Depression in Alzheimer's disease might be associated with apolipoprotein E ϵ 4 allele frequency in women but not in men. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 59-63.
12. Poirier J. Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 147-153.
13. Mrak RE, Griffin WST. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer disease. *Neurobiol of Aging* 2002; 22: 903-908.
14. Pociot F, Molvig J, Wogensen, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL 1 β secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 396-402.
15. Yesavage JA, Brink TL. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psych Res* 1983, 17: 37-49.
16. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lip Res.* 1990; 31: 545-548.
17. Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Saito S, Maeyama S, Uchikoschi T. Genetic polymorphisms of interleukin-1 beta in association with the development of alcoholic liver disease in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 1305-1311.
18. Van den Berg MD, Oldenhinkel AJ, Bouhuys AL, Brilman EI, Beekman, Ormel J. Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J Affect Disord* 2001; 65: 19-26.
19. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, Cohen HJ. Association of interleukin-6 and other biological variables with depression in older people living in community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 6-11.