مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۲، شماره پیوسته ۳۶، ۱۱ خرداد ۱۴۰۴ https://doi.org/10.47176/rjms.32.36

پژوهشی

شناسایی ژن‌های کلیدی در ایجاد اختلال افسردگی اساسی

مریم رحیمی: مرکز تحقیقات مراقبت‌های بالینی و ارتقای سلامت، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران (* نویسنده مسئول) mar.rahimi20@gmail.com
رضا مداح: پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده پزشکی، گروه پزشکی مولکولی، تهران، ایران
علیرضا شکرگزار: گروه روانشناسی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران (* نویسنده مسئول) dralirezashokrgozar@yahoo.com
غزال معصومی گودرزی: گروه روانشناسی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اختلال افسردگی اساسی یک بیماری روانی است که مشخصه‌های اصلی آن، حالت افسردگی در وضعیت‌ها و موقعیت‌های مختلف، عزت نفس پایین و بی‌علاقگی به انجام فعالیت‌هایی که به‌طور معمول، لذت‌بخش هستند، به مدت دست‌کم، دو هفته می‌باشد. اختلال افسردگی اساسی یک اختلال چندعاملی است که مانند بسیاری از اختلالات روان‌پزشکی، احتمالاً تحت تأثیر بســـیاری از تغییرات ژنتیکی فردی رخ می‌دهد. امروزه با مطالعات بیوانفورماتیک می‌توان ژنهای کلیدی بیماری‌هایی مانند افسردگی را کشف کرد. این مطالعه به بررسی ژنهای موثر در ایجاد افسردگی با استفاده از داده‌های بیوانفورماتیک می‌پردازد.

روش کار: در مطالعه حاضر با استفاده از داده های Microarray ، از پایگاه داده بیان ژن Omnibus (GEO) ، ۳۲ نمونه شامل ۱۰ نمونه از افراد سالم، ۱۰ نمونه از افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی و ۱۰ نمونه از افرادی است که اختلال افسردگی اساسی تشخیص داده شده اما بهبود یافته، استخراج و تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار R انجام شد. در نهایت تجزیه و تحلیل برهمکنش پروتئین-پروتئین (PPI) و انتخاب ژن‌های هاب با اســتفاده از نرم افزار Cytoscape مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که ژنهای IL-1β (اینترلوکین ۱ بتا)، TLR2 (گیرنده شبه تول ۲)، IFNAR2 (اینترفرون آلفا و زیرواحد ۱ گیرنده بتا)، TLR1 (گیرنده شـــبه تول ۱) و C5AR1 (مکمل گیرنده ۱ C5a) به عنوان ژن های کلیدی در اختلال افسردگی اساسی می باشد.

نتیجه‌گیری: ژن‌های کلیدی که با تجزیه و تحلیل داده‌ها در مطالعه حاضـر به دسـت آمد، اطلاعات مهمی برای آشـکار کردن سـاز و کار مولکولی و درمان هدفمند اختلال افسـردگی فراهم میکند که در آینده با مطالعات بیشـتر می‌توان از ژن‌های مذکور در تشخیص و درمان صحیح این بیماری استفاده نمود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها
افسردگی اساسی،
Microarray
ژن

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱
تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۳/۱۱

شیوه استناد به این مقاله:
Rahimi M, Maddah R, Shokrgozar A, Masoumi Goudarzi G. Identification of Key Genes in the Development of Major Depressive Disorder. Razi J Med Sci. 2025(1 Jun);32.36.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

Razi Journal of Medical Sciences. 2025(1 Jun);32.36. https://doi.org/10.47176/rjms.32.36

Original

Identification of Key Genes in the Development of Major Depressive Disorder

Maryam Rahimi: Clinical care and Health Promotion Research Center, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran (* Corresponding Author) mar.rahimi20@gmail.com
Reza Maddah: National Institute of Genetic Engineering, Genetics and Biotechnology, Medical Biotechnology Research Institute, Department of Molecular Medicine, Tehran, Iran
Alireza Shokrgozar: Department of Psychology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran (* Corresponding Author) dralirezashokrgozar@yahoo.com
Gazaal Masoumi Goudarzi: Department of Psychology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstract

Background & Aim: Psychiatric disorders are typically viewed as neuropsychological and neurobehavioral conditions that impair the ability to comprehend new or complex information. It is estimated that over 450 million people worldwide experience various mental disorders, with major depression anticipated to be the most disabling by 2030. Major depressive disorder (MDD), also known as unipolar disorder, is characterized by prolonged periods of depression across different situations and contexts, low self-esteem, and a lack of interest in activities that are normally enjoyable, lasting for at least two weeks. To diagnose MDD, it is essential to exclude any history of manic or hypomanic episodes. In children and adolescents, MDD may present as irritability.

MDD is influenced by both hereditary and environmental factors. Genetic contributions to MDD are well-documented through family, twin, and adoption studies. However, high discordance rates in studies of monozygotic twins suggest significant non-genetic influences, such as stressful life events, which can elevate the risk of developing depression. The heritability of MDD is estimated to be between 30% and 50%. The high prevalence, moderate heritability, and polygenic nature of MDD pose significant challenges for genetic mapping compared to other psychiatric disorders.

Disruptions in key neurobiological stress-responsive systems, such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune system, are observed in MDD. Treatment primarily involves psychotherapy and pharmacological interventions. For patients with treatment-resistant MDD who do not respond to multiple augmentation or combination therapies, electroconvulsive therapy has the strongest empirical support.

MDD is a complex, multifactorial disorder likely influenced by numerous individual genetic variations, similar to many other psychiatric disorders. The causes of MDD are intricate and involve a combination of genetic, immune system, and endocrine factors, often triggered by stress-related psychosocial conditions. Acute stress and major depression share similar pathophysiological changes, such as inflammatory states, metabolic alterations, and a prothrombotic state. The roles of genetic and epigenetic factors in the development and progression of MDD have been recognized, with nearly 200 genes associated with the disorder identified so far. By conducting genetic analyses to identify risk types, we can enhance our understanding of MDD's development, potentially leading to better prevention strategies and the creation of newer, more effective treatments.

Bioinformatics is emerging as a promising tool for diagnosing psychiatric disorders by identifying sensitive biomarkers and exploring related signaling pathways.

Keywords
Major Depression,
Microarray,
Genes

Received: 01/03/2025
Published: 01/06/2025

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

Bioinformatics studies now facilitate the discovery of key genes associated with diseases like depression. Advances in bioinformatics, coupled with high-throughput assessments of brain and behavior, have provided technologies for rapidly identifying and characterizing the roles of biological systems in behavioral processes. This progress has led to the identification of new molecular targets for research, diagnostics, and therapies. Although much of this research is in its early stages, significant advancements are being made, and practical applications are already emerging. This study utilizes bioinformatics data to investigate the genes contributing to depression. In molecular biology, techniques such as signal processing and 3D imaging generate abundant raw data that can be used for disease diagnosis and treatment. Bioinformatics is also crucial for analyzing gene and protein regulation and expression. By identifying genes that contribute to MDD, rapid and cost-effective computational methods can be employed to diagnose the disorder and develop effective treatment solutions.

Methods: In the present study, microarray was used from the Gene Expression Omnibus (GEO) database on 32 samples, including 10 samples from healthy individuals, 10 samples from patients with MDD and 10 samples from patients diagnosed with MDD but recovered. Data analysis was performed using R software. In addition, inflammation-related genes were extracted from the MSigDB database for further analysis.

Finally, protein-protein interaction analysis and hub gene selection were analyzed using Cytoscape software.

Results: In the present study, a total of 1179 genes were identified as DEGs between MDD and healthy subjects, of which 648 were up-regulated and 531 were down-regulated. 18 genes are shared between DEGs and genes related to inflammatory processes, termed inflammation-related DEGs.

This study identified the genes IL-1β (interleukin 1 beta), TLR2 (toll-like receptor 2), IFNAR2 (interferon alpha and beta receptor subunit 1), TLR1 (toll-like receptor 1) and C5AR1 (complement receptor 1 C5a) as key genes in major depressive disorder.

Conclusion: This study had limitations such as lack of access to other databases and the inability to cite some articles. It is suggested that clinical and laboratory studies be carried out to confirm and complete the present study and to use this information for better diagnosis and treatment of this disorder. The key genes obtained by analysing the data in the present study provide important information for revealing the molecular mechanism and targeted treatment of depression disorder, and in the future, with more studies, the aforementioned genes can be used in the diagnosis and correct treatment of this disease. However, depression is still a major public health problem and governments should support the necessary research to develop interventions and better prevention and treatment.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Rahimi M, Maddah R, Shokrgozar A, Masoumi Goudarzi G. Identification of Key Genes in the Development of Major Depressive Disorder. Razi J Med Sci. 2025(1 Jun);32.36.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

مقدمه

اختلال افسردگی عمده یا اختلال افسردگی ماژور یا اختلال افسردگی اساسی/تک‌قطبی یا major (MDD) depressive disorder، با دو معیار تشخیصی اولیه، خلق افسرده و از دست دادن علاقه یا لذت در فعالیت‌ها که حداقل یکی از آن‌ها باید به مدت حداقل دو هفته رخ دهد مشخص می گردد. علائم ثانویه شامل کاهش یا افزایش قابل توجه وزن یا کاهش اشتها، بی‌خوابی یا پرخوابی، بی‌قراری روانی حرکتی یا عدم رشد فکری، خستگی یا ازدست‌دادن انرژی، احساس بی‌ارزشی یا احساس گناه بیش از حد یا بی‌مورد، مشکل در توجه و تمرکز و افکار مکرر مرگ یا خودکشی می‌باشد (۱، ۲).

اختلال افسردگی، بیشتر در دهه چهارم عمر، شروع می شود. افراد افسرده دارای اختلالات شناختی، عزت نفس پایین، مشکل در تصمیم‌گیری، احساس درماندگی و ناامیدی هستند. عواملی که با افسردگی مرتبط هستند عبارتند از: فقدان حمایت اجتماعی، زندگی در مناطق روستایی، ابتلا به بیماری‌های مزمن، استعمال دخانیات و سوءمصرف الکل (۳). این اختلال دیگر به‌عنوان یک بیماری متمایز با یک علت ساده درنظر گرفته نمی‌شود، بلکه به عنوان یک اختلال چندبعدی که از فعل و انفعالات پیچیده‌ای بین عوامل بیولوژیکی، رفتاری، عوامل روانی اجتماعی و فرهنگی در طول زندگی فرد رخ می‌دهد، مطرح می‌گردد (۴).

افسردگی یک اختلال رایج در سلامت روان است که می‌تواند بر سلامت روان و جسم تاثیر بگذارد (۵) و امروزه به‌عنوان یک بیماری مزمن شایع در سراسر جهان شناخته می شود که می‌تواند عملکرد طبیعی را مختل کند و موجب افکار اندوه‌آور شده و کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار دهد. علاوه بر این، بیماران مبتلا به این اختلال ریسک بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و درمان نامناسب، گسترش بیماری و افزایش مرگ و میر را دارند (۶، ۷). معمولا افسردگی با اختلالات زوال عصبی مختلف (۸) مانند پارکینسون، آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری های سیستمیک مانند دیابت (۹) و سرطان همراه است (۱۰).

ایجاد افسردگی شامل اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)، عدم تعادل بین سایتوکین‌های ضدالتهابی و پیش التهابی، کاهش سطح انتقال‌دهنده‌های عصبی (مانند سروتونین، نوراپی‌نفرین و یا دوپامین) در سیستم اعصاب مرکزی و تغییرات در انتقال گلوتاماترژیک و گابا است (۱۱).

مطالعات شیوع شناسی، خانواده‌ها و دوقلوها نشان داده‌اند که هم ژن و هم محیط عوامل خطر کلیدی در ایجاد اختلال افسردگی هستند (۱۲). این مطالعات سهم وراثت و عوامل ژنتیکی را حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد تخمین می‌زند که با عوامل عمدتاً فردی خصوصاً عوامل محیطی تکمیل می‌شود. در نمونه‌های بالینی افسردگی مکرر، این برآورد برای وراثت می‌تواند تا ۷۵ درصد افزایش یابد (۱۳، ۱۴).

اختلال افسردگی اساسی یک اختلال چندعاملی است که سطوح دیگر تنوع ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA (۱۵، ۱۶) و به دنبال آن تفاوت‌های بیان ژن و هم‌چنین طول تلومر (۱۷) بر خطر و شدت افسردگی تاثیر می‌گذارد. نکته مهم این است که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک به‌عنوان یک رابط بین فرد و محیطش عمل می‌کنند (۱۸). بررسی مسیرهای ژنتیکی باعث شناسایی مکانیسم‌های بیولوژیکی متعددی شده است که نقش مهمی در ابتلا یا عدم ابتلا فرد به افسردگی دارد که می‌توان آن‌ها را در چند شاخه اصلی رشد آکسونی، تمایز و شکل‌یابی نورون، انعطاف‌پذیری عصبی، انتقال عصبی تحریکی، سایتوکین‌ها، پاسخ ایمنی و تنظیم بیان ژن، دسته‌بندی کرد (۱۹-۲۲).

تاکنون مطالعات زیادی نقش تغییر ژن‌ها در پاتوفیزیولوژی افسردگی را نشان می دهد. برخی از این ژن‌ها در سیگنال‌دهی انتقال‌دهنده‌های عصبی نقش دارند، مانند ناقل سروتونین (4SLC6A به‌ویژه پلی‌مورفیسم 5-HTTLRP)، مونوآمین‌اکسیداز A (MAOA))، کاتکول O-متیل ترانسفراز (COMT).

علاوه بر این، ژن‌های مرتبط با پلاستیسیته و اتصال عصبی، مانند فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (BDNF) و آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز (TPH)، که واسطه سنتز سروتونین در هر دو سطح محیطی (1TPH) و مغزی (2TPH) است، دخیل هستند. تحقیقات درمورد پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با این ژن‌ها نشان می‌دهد که تغییرات ژنتیکی می تواند حساسیت به افسردگی، اضطراب، استرس یا تغییرات در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

عملکردهای شناختی را افزایش دهد (۲۳).

نوروپلاستیسیته ممکن است نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی این اختلال داشته باشد، برخی مطالعات نشان دادند ترشح بیش از حد کورتیزول و یا تولید بیش از حد سایتوکین‌های التهابی، باعث اختلال در انعطاف‌پذیری عصبی و نوروژنز در هیپوکامپ می شود. در یک مطالعه، بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی حجم هیپوکامپ کوچک‌تر و افزایش پروتئینهای التهابی IL۶ و CRP را در مقایسه با HC نشان دادند. بدرفتاری در دوران کودکی با افزایش CRP همراه بود. در بیماران مبتلا به این اختلال که بیان کم‌تری از ژن های القایی با گلوکوکورتیکوئید شامل ژن های GILZ یا SGK۱ داشتند، حجم هیپوکامپ کوچک‌تر بود. تحلیل رگرسیون اثر مثبت قوی بیان mRNA ژن GILZ و SGK۱ و اثر معکوس غلظت IL۶ را در کاهش حجم هیپوکامپ نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بدرفتاری دوران کودکی، التهاب محیطی، نشانگرهای گلوکوکورتیکوئید و حجم هیپوکامپ کامپ عوامل مرتبط در پاتوفیزیولوژی اختلال افسردگی اساسی هستند (۲۴).

باتوجه به موارد ذکر شده، عوامل ژنتیکی نقش قابل‌توجهی در ایجاد اختلالات روانی، خصوصاً اختلال افسردگی اساسی دارند و برهمین اساس، در این مطالعه نقش ژن‌ها در ایجاد اختلال افسردگی اساسی مورد بررسی قرار گرفت تا بتوان در آینده در تشخیص و درمان افراد مبتلا به افسردگی بهتر عمل کرده و رویکردهای جدیدتر و مناسب‌تری را خصوصاً برای افراد مقاوم به دارو که چند اختلال مشابه افسردگی دارند، انتخاب نمود.

روش کار

استخراج داده‌ها: داده‌های Microarray برای این مطالعه از پایگاه داده بیان ژن Omnibus (GEO)، شماره GSE76826 به دست آمد که پلتفرم مورد استفاده برای این مجموعه داده GPL17077 می باشد. مجموعه داده ها شامل ۳۲ نمونه بود که شامل ۱۰ نمونه از افراد سالم، ۱۰ نمونه از افراد مبتلا به MDD و ۱۰ نمونه از افرادی است که MDD تشخیص داده شده اما بهبود یافته و دیگر معیارهای تشخیصی MDD را ندارند. قابل ذکر است که نمونه‌هایی از افراد در حال بهبودی، از تجزیه و تحلیل حذف شدند تا صرفاً بر موارد فعال MDD و کنترل سالم تمرکز گردد. علاوه بر این، ژن های مرتبط با التهاب از پایگاه داده MSigDB برای بررسی بعدی استخراج شدند.

تحلیل داده‌ها: تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار R، با بسته LIMMA برای تجزیه و تحلیل تغییرات بیان ژن، انجام شد. پس از آن، تجزیه و تحلیل بیان افتراقی برای شناسایی ژن‌ها با بیان متفاوت (DEGs) بین بیماران MDD و افراد سالم انجام شد. ژن هایی که معیارهای سختگیرانه را داشتند، از جمله p-value < 0.05 و تغییر log fold مطلق (|logFC|) بیشتر از ۰,۵۸، معنی دار در نظر گرفته شدند. این معیار دقیقی است برای انتخاب ژن هایی که تغییرات قابل توجهی در سطح بیان بین دو گروه، نشان می دهند.

علاوه بر این، از تجزیه و تحلیل نمودار ون برای شناسایی DEGهای مرتبط با التهاب با تقاطع DEG ها ی ژن های مربوط به التهاب به دست آمده از پایگاه های داده خارجی، استفاده شد. این رویکرد با هدف روشن کردن نقش مسیرهای التهابی در بیماریزایی MDD انجام شد و یک رویکرد موثر در بررسی مکانیسم‌های مولکولی مهم این اختلال ارائه میکند.

تجزیه و تحلیل برهمکنش پروتئین-پروتئین (PPI) و انتخاب ژن‌های هاب: برای بررسی تعاملات بین DEG ها و شناسایی گره های تنظیمی کلیدی، تجزیه و تحلیل تعامل پروتئین-پروتئین (PPI) انجام شد. پایگاه داده STRING با حداقل امتیاز تعامل مورد نیاز ۰,۴ مورد استفاده قرار گرفت و قرار گرفتن برهمکنش های پروتئینی معنی دار در آن تایید شد. سپس شبکه PPI با استفاده از نرم افزار Cytoscape مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در داخل شبکه، ژن‌های هاب (ژن‌های تنظیم‌کننده مرکزی با نفوذ قابل توجه)، با استفاده از پسوند CytoHubba شناسایی شدند. ژن‌های هاب بر اساس امتیاز بالاتر از ۵ مرکزیت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

در شبکه PPI انتخاب شدند.

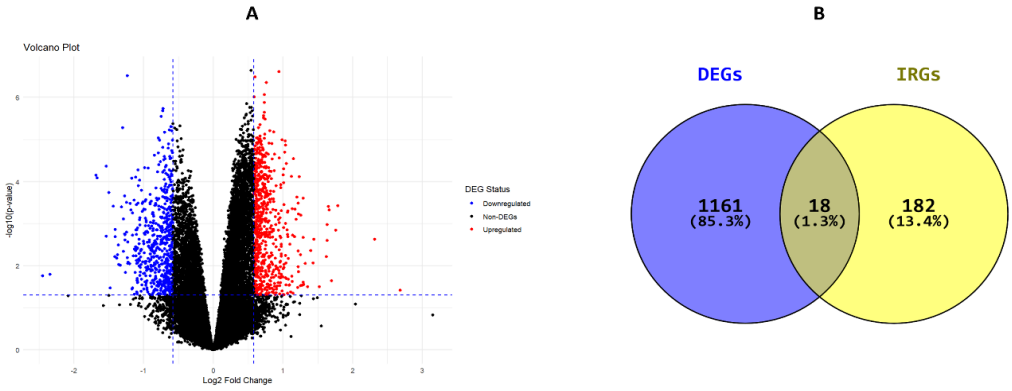
یافته‌ها

تجزیه و تحلیل تغییر بیان ژن: در مجموع ۱۱۷۹ ژن به عنوان DEG بین افراد مبتلا به MDD و افراد سالم شناسایی شد. از این میان، ۶۴۸ ژن با تنظیم بالا و ۵۳۱ ژن با تنظیم پایین بودند. توزیع این DEG ها در شکل A.۱ نشان داده شده است، که نمودار آتشفشانی را نشان می دهد که برر سی آماری تفاوت های بیان ژن را بین موارد MDD و کنترل های سالم نشان می دهد. تجزیه و تحلیل نمودار ون نشان داد که ۱۸ ژن بین DEG ها و ژن های مرتبط با فرآیندهای التهابی به اشتراک گذاشته شده است که به آنها DEG های مرتبط با التهاب گفته می شود (شکل B.۱). این تقاطع بر نقش بالقوه مسیرهای التهابی در پاتوژنز MDD تاکید می کند و یک تعامل پیچیده بین پاسخ های التهابی و اختلال در بیان ژن در ابتلا به بیماری را نشان می‌دهد.

تجزیه و تحلیل PPI و انتخاب ژن هاب: تجزیه و تحلیل PPI با استفاده از پایگاه داده STRING انجام شد و شبکه حاصل با استفاده از نرم افزار Cytoscape مشاهده شد (شکل ۲). از این تجزیه و تحلیل ، پنج ژن هاب بر اساس مرکزیت درجه آنها در شبکه PPI انتخاب شدند. ژنهای هاب انتخاب شده ، به همراه نمرات مرکزیت درجه بندی مربوطه ، شامل: IL1B (Interleukin 1 Beta)، TLR2، IFNAR۱ (اینترفرون آلفا و زیر واحد گیرنده بتا ۱) ، TLR۱ و C5AR۱ بود. شکل ۳سطح بیان ژنهای هاب بین افراد مبتلا به MDD و کنترل سالم را نشان می دهد. این شکل یک تجزیه و تحلیل مقایسه ای از الگوهای بیان ژن را ارائه می دهد و تفاوت های بالقوه در سطح بیان ژنهای هاب شناسایی شده بین دو گروه را مشخص می کند.

بحث

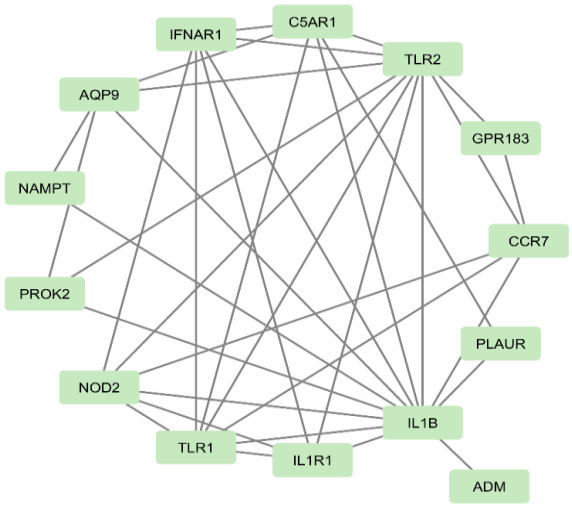
به طور کلی نقش ژنتیک در ایجاد اختلال افسردگی اساسی ناشی از تعامل چندین ژن با یکدیگر می باشد. رویکرد های مختلفی برای تشخیص چنین فعل و انفعالی پیشنهاد شده است و این‌که کدام رویکرد برای توضیح ریسک ابتلا به بیماری بهتر است، مشخص نیست (۲۵). این مطالعه با هدف بررسی ژن‌های



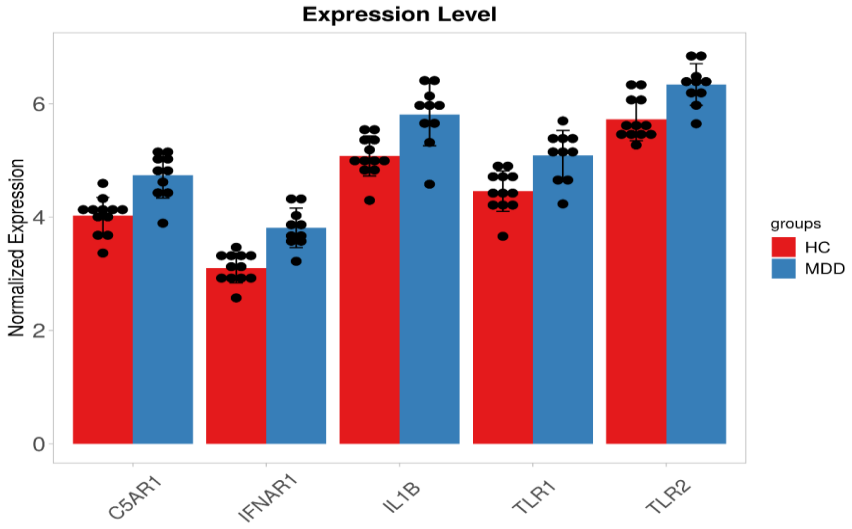
شکل ۱- A. یک طرح آتشفشان را نشان می دهد که توزیع ژنهایی با بیان متفاوت (DEG) بین موارد اختلال افسردگی اساسی (MDD) و کنترل‌های سالم را نشان می دهد. در این طرح ، نقاط قرمز نشان دهنده DEG های تنظیم شده ، نقاط آبی است که DEG های تنظیم شده را نشان می دهد ، و نقاط سیاه نشانگر غیر درجه ای هستند. B. : تجزیه و تحلیل نمودار Venn ۱۸ ژن مشترک بین DEG ها و ژنهای مرتبط با فرآیندهای التهابی را مشخص می کند که DEG های مربوط به التهاب می‌باشد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]



شکل ۲- مستطیل های سبز ژنها/پروتئین ها را نشان می دهد ، در حالی که خطوط بین آنها اتصالات را نشان می دهد که نشان دهنده تعامل بین این ژن ها/پروتئین ها در شبکه تعامل پروتئین پروتئین (PPI) است.



شکل ۳- سطح بیان ژن‌های توپی بین افراد مبتلا به MDD و کنترل سالم

کلیدی در اختلال افسردگی اساسی با رویکرد بیوانفورماتیک انجام شد و بر اساس نتایج بدست آمده، پنج هاب ژن (ژن کلیدی) بر اساس درجه مرکزی آن‌ها در شبکه PPI انتخاب شدند که با اختلال افسردگی اساسی مرتبط بودند. هاب ژن های انتخابی شامل: IL-1β (اینترلوکین ۱ بتا)، TLR۲ (گیرنده شبه تول ۲)، IFNAR۲ (اینترفرون آلفا و زیرواحد ۱ گیرنده بتا)، TLR۱ (گیرنده شبه تول ۱) و C5AR۱ (مکمل گیرنده ۱ C5a) بودند. این نتایج نقش ژن‌ها در ایجاد اختلال افسردگی اساسی را تایید می‌کند.

فعالیت IL-1β به شدت تنظیم شده است و از طریق پروتئولیز به سایتوکین فعال تبدیل می شود. IL-1β می‌تواند به صورت خارج سلولی توسط سرین پروتئاز ، اغلب از نوتروفیل‌ها، یا داخل سلولی توسط کاسپاز-۱(نوعی سیستئین پروتئاز)، آزاد شود(۲۶). نتایج مطالعه حاضر از نظر تایید نقش ژن IL-1β در اختلال افسردگی اساسی با نتایج مطالعه Aguilar-Talamantes همسو است، به‌این صورت که در مدل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

نهایی این مطالعه، بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، اضطراب و افسردگی، بالاترین مقادیر IL-1β را نشان دادند (۲۷). Das و همکاران نیز در مطالعه خود افزایش سطح سرمی IL-1β و TNF-α را در بیماران مبتلا به MDD مشاهده کردند و به این نتیجه رسیدند که سطوح بالای IL-1β و TNF-α سرم ممکن است به‌عنوان شاخص‌های ارزیابی خطر افسردگی استفاده شود (۲۸). نتایج مطالعه حاضر می‌تواند توسط مکانیسم‌های مختلف التهابی روانی توضیح داده شود. سطح سایتوکین التهابی IL-1β ممکن است در بیماران افسرده افزایش یابد زیرا یک فعال‌کننده قوی محور HPA است (۲۹). از سوی دیگر، Dowlati و همکاران، شواهدی مبنی بر افزایش سطح IL-1β در بیماران مبتلا به MDD در مقایسه با افراد سالم را نشان دادند. با این حال، محققان به ناهمگونی قابل توجهی در بین مطالعات اشاره کردند که نشان می‌دهد مطالعات بیش‌تری برای روشن کردن رابطه بین IL-1β و MDD مورد نیاز است (۳۰). اما در مجموع، مقادیر بالای IL-1β در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و هم‌چنین فعال شدن محور HPA توسط این ژن و افزایش سطح سرمی آن در مبتلایان به MDD در کنار نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان‌دهنده نقش این ژن در این بیماری می باشد.

فعال شدن گیرنده‌های شبه تول (TLR) ها باعث تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی و اینترفرون‌های نوع یک می‌شود. همچنین این فاکتورها باعث سنتز واسطه‌های التهابی می شود که باعث تب، درد و سایر التهاب‌ها می‌شود و همچنین واسطه پاسخ‌های ضدویروسی می‌باشند (۳۱). نتایج مطالعه‌ای که توسط Figueroa-Hall و همکاران انجام شد، نشان داد که برخی افراد مبتلا به افسردگی، التهاب را نشان می‌دهند که با افزایش نشانگرهای پیش‌التهابی مشخص می‌شود. این التهاب ممکن است به شروع یا تداوم افسردگی کمک کند. سیگنال‌دهی TLR، یک مسیر مشترک بالقوه است که التهاب و افسردگی را به هم مرتبط می‌کند (۳۲). از سوی دیگر نتایج مطالعه Hung و همکاران نشان داد که سطوح TLR3، TLR4 و TLR5 mRNA در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی حاد به‌طور قابل‌توجهی نسبت به افراد سالم گروه کنترل بالاتر و سطح TLR1 و TLR6 mRNA پایین‌تر بود (۳۳). در مطالعه حاضر نیز نقش گیرنده‌های شبه تول در MDD آشکار شد، اما برخلاف مطالعه انجام شده توسط Hung و همکاران، گیرنده‌های TLR1 و TLR2 نسبت به سایر گیرنده‌های شبه تول نقش بیش‌تری در MDD داشتند.

اینترفرون‌های نوع یک، به گیرنده‌های سطح سلولی متشکل از زیرواحدهای IFNAR1 و IFNAR2 متصل می‌شوند که زیرواحدهای داخل سلولی (ICD) آن‌ها به‌ترتیب با کینازهای TYK2 و JAK1 مرتبط هستند. اتصال لیگاند منجر به فسفریلاسیون متقابل TYK2 و JAK1 می شود که باقی‌مانده تیروزین را در ICDهای زیرواحدهای گیرنده و اعضای خانواده فاکتورهای رونویسی STAT فسفریله می‌کند. STAT های فسفریله شده به هسته می‌روند و رونویسی را انجام می‌دهند (۳۴). مطابق نتایج مطالعه Lai، ثابت شده است که درمان با IFN در درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند هپاتیت، سرطان و بیماری‌های چندارویی بسیار مفید است. با این حال، بسیاری از اختلالات عصبی روان‌شناختی مانند افسردگی، اضطراب، موارد خودکشی و سایر علائم خفیف را به همراه دارد که بر کیفیت زندگی بیماران تاثیر می‌گذارد (۳۵)؛ از این‌رو می‌توان نتیجه گرفت که سطح IFNAR1 با اختلال افسردگی اساسی مرتبط است. افسردگی مرتبط با IFN-α را می‌توان در چندین مکانیسم توضیح داد که شامل رابطه آن با التهاب، عدم تعادل انتقال‌دهنده‌های عصبی، تخریب عصبی و انعطاف‌پذیری عصبی و استرس اکسیداتیو است (۳۶). افزایش ریسک ابتلا به افسردگی، اضطراب و خودکشی در درمان با IFN و توضیح افسردگی مرتبط با IFN-α در مکانیسم‌های مختلف نیز از موارد تایید‌کننده برای نتایج مطالعه حاضر مبنی بر نقش IFNAR1 در MDD هستند.

C5A که از طریق گیرنده اصلی خود C5AR1 عمل می‌کند، عملکردهای قدرتمند پیش‌التهابی و تعدیل‌کننده ایمنی را اعمال می‌کند. اختلال در تنظیم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

محور C5A-C5AR۱ در بسیاری از اختلالات ایمنی نقش دارد (۳۷). نتایج این مطالعه درخصوص نقش C5AR۱ در MDD، با نتایج مطالعه Morgan و همکاران هم‌سو است که بیان می‌کند محور C5-C5AR در درد مزمن و افسردگی نقش مهمی دارد. هنگامی که C5A فعال می‌شود، به گیرنده C5AR خود متصل می‌شود و پاسخ‌های التهابی قدرت‌مندی را تحریک می‌کند که منجر به تولید سایتوکین های پیش‌التهابی و عوا مل کمو تاکتیک می‌شود(۳۸). درنهایت، می‌توان نتیجه گرفت که ایجاد پاسخ‌های التهابی توسط C5AR، نقش این ژن را در MDD همان‌طور که در مطالعه ما ثابت شد، نشان می‌دهد.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی نظیر عدم دسترسی به سایر دیتابیس‌ها و قابل استناد نبودن برخی مقالات مواجه بود که پیشنهاد می‌شود مطالعات بالینی و آزمایشگاهی برای تایید و تکمیل مطالعه حاضر و استفاده از این اطلاعات برای تشخیص و درمان بهتر این اختلال انجام شود.

نتیجه‌گیری

باتوجه به نتایج مطالعه حاضر، عوامل ژنتیکی مخصوصا ژن های مسیرهای التهابی نقش قابل‌توجهی در ایجاد اختلالات روانی، خصوصاً اختلال افسردگی اساسی دارند و برهمین اساس، با انجام مطالعات بیشتر در آینده می توان در تشخیص و درمان افراد مبتلا به افسردگی بهتر عمل نموده و شرایطی فراهم کرد تا قبل از تجویز دارو ، با بررسی ژنتیکی بیماران بتوان اقدام بهتر و مناسب‌تری را برای افراد مقاوم به دارو انتخاب نمود و از تجویز داروهای بی اثر برای بیماران جلوگیری نمود.

همچنین از طرف دیگر میتوان با بررسی ژنتیکی بر روی افرادی که سابقه افسردگی در خانواده دارند و یا سایر فاکتورهای خطر را دارا می باشند، میزان ابتلا به بیماری را مشخص نموده تا با ارایه راهکارهای مناسب از ابتلا آنان به این بیماری پیشگیری نمود.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر با حمایت مالی دانشگاه آزاداسلامی واحد کرج با کد اخلاق IR.IAU.K.REC.1403 انجام شد .

ملاحظات اخلاقی

مطالعه بیوانفورماتیکی بوده و ملاحظات اخلاقی ندارد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در تمام قسمت‌ها مشارکت داشتند.

References

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; revised (DSM-III-R). Washington DG. 1987.
2. Rice F, Riglin L, Lomax T, Souter E, Potter R, Smith D, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. J Affect Disord. 2019;243:175-81.
3. Abdoli N, Salari N, Darvishi N, Jafarpour S, Solaymani M, Mohammadi M, Shohaimi S. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2022;132:1067-73.
4. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). PSPI. 2017;18(2):72-145.
5. Cui R. A systematic review of depression. Curr Neuropharmacol. 2015;13(4):480.
6. Luo Y, Zhang S, Zheng R, Xu L, Wu J. Effects of depression on heart rate variability in elderly patients with stable coronary artery disease. JEBM. 2018;11(4):242-5.
7. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. Ann New York Acad Sci. 2015;1345(1):25-35.
8. Galts CP, Bettio LE, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. Neurosci. Biobehav. Rev . 2019;102:56-84.
9. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. Drugs. 2015;75:577-87.

10. Szelei A, Döme P. Daganatos megbetegedések és a depresszió: rövid irodalmi áttekintés [Cancer and depression: a concise review]. Orvosi hetilap. 2020;161(22):908-16.

11. VlainiĦ J, Suran J, Letizia Vukorep A. Probiotics as an adjuvant therapy in major depressive disorder. Curr Neuropharmacol. 2016;14(8):952-8.

12. Klengel T, Binder EB. Gene—environment interactions in major depressive disorder. Can. J. Psychiatry. 2013;58(2):76-83.

13. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. Arch Gen Psychiatry. 1996;53(2):129-36.

14. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1552-62.

15. Barbu MC, Shen X, Walker RM, Howard DM, Evans KL, Whalley HC, et al. Epigenetic prediction of major depressive disorder. Mol Psychiatry. 2021;26(9):5112-23.

16. Van Assche E, Vangeel E, Freson K, Van Leeuwen K, Verschueren K, Colpin H, et al. Epigenome-wide analysis of methylation and perceived parenting in adolescents and its correlation with depressive symptoms over time. ENP. 2017;27:S449-S50.

17. Lin P-Y, Huang Y-C, Hung C-F. Shortened telomere length in patients with depression: a meta-analytic study. J Psychiatr Res. 2016;76:84-93.

18. Provencal N, Binder EB. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. Curr Opin Neurobiol. 2015;30:31-7.

19. Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, Zohar J, Souery D, Montgomery S, et al. A polygenic predictor of treatment-resistant depression using whole exome sequencing and genome-wide genotyping. Transl Psychiatry. 2020;10(1):50.

20. Howard DM, Adams MJ, Shirali M, Clarke TK, Marioni RE, Davies G, et al. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. Nat Commun. 2018;9(1):1470.

21. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. Nat Genet. 2018;50(5):668-81.

22. Zeng Y, Navarro P, Fernandez-Pujals AM, Hall LS, Clarke TK, Thomson PA, et al. A combined pathway and regional heritability analysis indicates NETRIN1 pathway is associated with major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2017;81(4):336-46.

23. Goenjian AK, Bailey JN, Walling DP, Steinberg AM, Schmidt D, Dandekar U, Noble EP. Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms. J Affect Disord. 2012;140(3):244-52.

24. Frodl T, Carballedo A, Hughes M, Saleh K, Fagan A, Skokauskas N, et al. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2012;2(3):e88-e.

25. Lekman M, Hössjer O, Andrews P, Källberg H, Uvehag D, Charney D, et al. The genetic interacting landscape of 63 candidate genes in Major Depressive Disorder: an explorative study. BioData mining. 2014;7:1-18.

26. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation. Eur J Immunol. 2011;41(5):1203-17.

27. Aguilar-Talamantes H, Islas-Hernandez A, Rodriguez-Castañenda A, Bertado-Cortés B, Corlay-Noriega I, Garcia-delaTorre P. Interleukin 1 beta is associated with depression in Multiple Sclerosis patients. medRxiv. 2020:2020.12. 11.20245472.

28. Das R, Emon MPZ, Shahriar M, Nahar Z, Islam SMA, Bhuiyan MA, et al. Higher levels of serum IL-1β and TNF-α are associated with an increased probability of major depressive disorder. Psychiatry Res. 2021;295:113568.

29. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. Science. 1987;238(4826):522-4.

30. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010;67(5):446-57.

31. Asami J, Shimizu T. Structural and functional understanding of the toll-like receptors. Protein Science. 2021;30(4):761-72.

32. Figueroa-Hall LK, Paulus MP, Savitz J. Toll-like receptor signaling in depression. Psychoneuroendocrinology. 2020;121:104843.

33. Hung Y-Y, Kang H-Y, Huang K-W, Huang T-L. Association between toll-like receptors expression and major depressive disorder. Psychiatry Res. 2014;220(1-2):283-6.

34. Shemesh M, Lochte S, Piehler J, Schreiber G. IFNAR1 and IFNAR2 play distinct roles in initiating type I interferon–induced JAK-STAT signaling and activating STATs. Science signaling. 2021;14(710):eabe4627.

35. Lai JY, Ho JX, Kow ASF, Liang G, Tham CL, Ho YC, Lee MT. Interferon therapy and its association with depressive disorders–A review. Frontiers in Immunology. 2023;14:1048592.

36. Chiu W, Su Y, Su K, Chen P. Recurrence of depressive disorders after interferon-induced

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]

depression. Transl Psychiatry. 2017;7(2):e1026-e.

37. Li XX, Lee JD, Massey NL, Guan C, Robertson AA, Clark RJ, Woodruff TM. Pharmacological characterisation of small molecule C5aR1 inhibitors in human cells reveals biased activities for signalling and function. Biochemical pharmacology. 2020;180:114156.

38. Morgan M, Deuis JR, Woodruff TM, Lewis RJ, Vetter I. Role of complement anaphylatoxin receptors in a mouse model of acute burn-induced pain. Mol Immunol. 2018;94:68-74.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.47176/rjms.32.36]