UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024 Ekaterina Chepeleva

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Potenciální genetické příčiny deprese

Bakalářská práce

2024 Ekaterina Chepeleva

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	**Ekaterina Chepeleva**
Osobní číslo:	**C21282**
Studijní program:	**B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor:	**Zdravotní laborant**
Téma práce:	**Potenciální genetické příčiny deprese**
Téma práce anglicky:	**Potential Genetic Causes of Depression**
Zadávající katedra:	**Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma potenciální genetické příčiny deprese.

2. V úvodu práce se zaměřte na definici, co je to deprese, jaké mohou být typy depresí a jak se deprese projevuje. Dále popište neurobiologii deprese a v závěrečné kapitole se podívejte na možné genetické příčiny deprese (geny, které mohou souviset s depresí).

3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed, ScienceDirect, Web of Science, Scopus* apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Konzultanti bakalářské práce: **Ing. Lucie Michalcová**
Katedra biologických a biochemických věd
Mgr. Marcela Slováková, Ph.D.
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

L.S.

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:
Práci s názvem „Potenciální genetické příčiny deprese“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 15. 07. 2024

Ekaterina Chepeleva v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat Ing. Lucii Michalcové a doc. Mgr. Marcele Slovákové, Ph.D., za jejich cenný čas, trpělivost a odborné vedení při přípravě mé bakalářské práce. Velmi si vážím jejich podpory a rad. Také bych chtěla poděkovat své rodině za jejich neustálou podporu a trpělivost během mého studia. Bez jejich pomoci by to bylo mnohem těžší.

ANOTACE

Tato práce se zabývá potenciálními genetickými příčinami deprese. První část se věnuje typům deprese, epidemiologii a diagnostice. Druhá část zkoumá neurobiologii deprese, včetně neuroanatomie, imunologických mechanismů a vlivu stresu na rozvoj deprese. Třetí část se zaměřuje na genetické a epigenetické faktory spojené s depresí, včetně kandidátních genů a jejich interakcí s vnějšími faktory, jako je stres a životní styl.

KLÍČOVÁ SLOVA

deprese, genetika, neurobiologie, epigenetika, kandidátní geny

TITLE

Potential Genetic Causes of Depression

ANNOTATION

This work examines the potential genetic causes of depression. The first part focuses on the types of depression, epidemiology, and diagnosis. The second part explores the neurobiology of depression, including neuroanatomy, immunological mechanisms, and the impact of stress on the development of depression. The third part addresses the genetic and epigenetic factors associated with depression, including candidate genes and their interactions with external factors such as stress and lifestyle.

KEYWORDS

depression, genetics, neurobiology, epigenetics, candidate genes

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK 9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK 10
ÚVOD 13
1. Deprese 14
1.1 Typy deprese 15
1.1.1 Podtypy velké depresivní poruchy 17
1.2 Epidemiologie deprese 18
1.3 Příznaky a diagnostika velké depresivní poruchy 22
1.3.1 Příznaky 22
1.3.2 Diagnostika 23
1.3.3 Biomarkery deprese 26
2. Neurobiologie deprese 30
2.1 Neuroanatomie deprese 30
2.1.1 Limbický systém 31
2.1.2 Prefrontální kůra 33
2.1.3 Anatomické změny při depresi 35
2.2 Imunologické mechanismy při depresi 35
2.3 Stres a deprese 37
3. Genetické příčiny deprese 39
3.1 Dědičný obraz deprese 39
3.2 Kandidátní geny deprese 41
3.2.1 *SLC6A4* 41
3.2.2 *BDNF* 42
3.2.3 *COMT* 43
3.2.4 Další geny spojené s depresí 44
3.3 Epigenetika deprese 45
ZÁVĚR 47
POUŽITÁ LITERATURA 48

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1. Diagram zobrazující vývoj antidepresiv od roku 2009 do roku 2019, převzato a upraveno dle [1] 14

Obrázek 2. Celosvětová zátěž depresí u obou pohlaví ve 195 zemích a územích, převzato a upraveno dle [21] 21

Tabulka 1 Současné laboratorní diagnostické přístupy u MDD, převzato a upraveno dle [30] 25

Obrázek 3. Hlavní útvary limbického systému, převzato a upraveno dle [49] 32

Obrázek 4. Struktura prefrontální kůry, pohled z laterální strany, převzato a upraveno dle [53] 34

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

zkratka	anglický název	český název
5-HTT	5-hydroxytriptamin transporter	transportér 5-hydroxytryptaminu
5-HTTLPR	5-hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region	polymorfní oblast spojená s transportérem 5-hydroxytryptaminu
8-OHdG	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine	8-hydroxy-2'-deoxyguanosin
ACC	anterior cingulate cortex	anteriorní (přední) cingulární kůra
ACTH	adrenocorticotropic hormone	adrenokortikotropní hormon
ANS	autonomic nervous system	autonomní nervový systém
ASR	age-standardized rate	standardizovaný výskyt vztažený k věku
BDNF	brain derived neurotrophic factor	mozkový neurotrofický faktor
CCL2	C-C motif chemokine ligand 2	ligand chemokinu s motivem C-C 2
CNS	central nervous system	centrální nervový systém
COMT	catechol-O-methyltransferase	katechol-O-methyltransferáza
CRF	corticotropin-releasing factor	kortikotropin uvolňující faktor
CRP	c-reactive protein	c-reaktivní protein
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex	dorzolaterální prefrontální kůra
DMPFC	dorsomedial prefrontal cortex	dorzomediální prefrontální kůra
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition	diagnostický a statistický manuál duševních poruch, páté vydání
DTI	diffusion tensor imaging	difuzní tenzorové zobrazování
EAPC	estimated annual percentage change	odhadovaná změna za rok vyjádřená v procentech
EEG	electroencephalography	elektroencefalografie
ESR	erythrocyte sedimentation rate	rychlost sedimentace erytrocytů
FP	frontal pole	frontální pól
fMRI	functional magnetic resonance imaging	funkční magnetická rezonance
GBD	global burden of disease	globální zátěž onemocněními

GWAS	genome-wide association study	studie asociace celého genomu
HAT	histone acetyltransferase	histonacetyltransferáza
HDAC	histone deacetylase	histondeacetyláza
HDL	high-density lipoprotein	lipoprotein o vysoké hustotě
HRSD	hamilton rating scale for depression	hamiltonova škála pro hodnocení deprese
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis	hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa
hs-CRP	high-sensitivity c-reactive protein	vysoce citlivý c-reaktivní protein
HTR1A/HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 1A/2A	receptor 5-hydroxytryptaminu 1A/2A
ICD	international classification of diseases	mezinárodní klasifikace nemocí
IFN	interferon	interferon
IL	interleukin	interleukin
L-5HTP	L-5-hydroxytryptophan	L-5-hydroxytryptofan
LDL	low-density lipoprotein	lipoprotein o nízké hustotě
$Ly6C^{hi}$	lymphocyte antigen 6 complex, high	lymfocytární antigen 6 komplex, vysoká exprese
MDD	major depressive disorder	velká depresivní porucha
Met	methionine	methionin
miRNA	microRNA	mikroRNA
MRI	magnetic resonance imaging	magnetická rezonance
MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	5,10-methylenetetrahydrofolát reduktáza
ncRNA	non-coding RNA	nekódující RNA
NDUFAF3	NADH:ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 3	NADH dehydrogenáza (ubichinon) 1 alfa subkomplex, montážní faktor 3
NPY	neuropeptide Y	neuropeptid Y
NR3C1	nuclear receptor subfamily 3 group C member 1	nukleární receptor podskupiny 3 skupiny C člen 1

OFC	orbitofrontal cortex	orbitofrontální kůra
PCC	posterior cingulate cortex	zadní cingulární kůra
PDD	persistent depressive disorder	perzistentní depresivní porucha
PET	positron emission tomography	pozitronová emisní tomografie
PFC	prefrontal cortex	prefrontální kůra
pgACC	perigenual anterior cingulate cortex	perigenuální přední cingulární kůra
PHQ	patient health questionnaire	dotazník pro hodnocení zdravotního stavu pacienta
PMDD	premenstrual dysphoric disorder	premenstruační dysforická porucha
PMS	premenstrual syndrome	premenstruační syndrom
p5-HT	plasma serotonin	plazmatický serotonin
PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	prostaglandin-endoperoxid syntáza 2
ROS	reactive oxygen species	reaktivní formy kyslíku
SAD	seasonal affective disorder	sezónní afektivní porucha
SAM	S-adenosylmethionine	S-adenosylmethionin
SERT	serotonin transporter	transportér serotoninu
SIMD	substance-induced mood disorder	deprese vyvolaná medikamenty
siRNA	small interfering RNA	malá interferující RNA
SLC6A4	solute carrier family 6 member 4	přepravní rodina 6 člen 4
SNP	single nucleotide polymorphism	jednonukleotidový polymorfismus
SOD	superoxide dismutase	superoxiddismutáza
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TNF-α	tumor necrosis factor alpha	tumor nekrotizující faktor alfa
TPH1/TPH2	tryptophan hydroxylase 1/2	tryptofan hydroxyláza 1/2
TRD	treatment-resistant depression	léčbou rezistentní deprese
TSH	thyroid-stimulating hormone	tyreostimulační hormon
Val	valine	valin
WHO	world health organization	světová zdravotnická organizace

ÚVOD

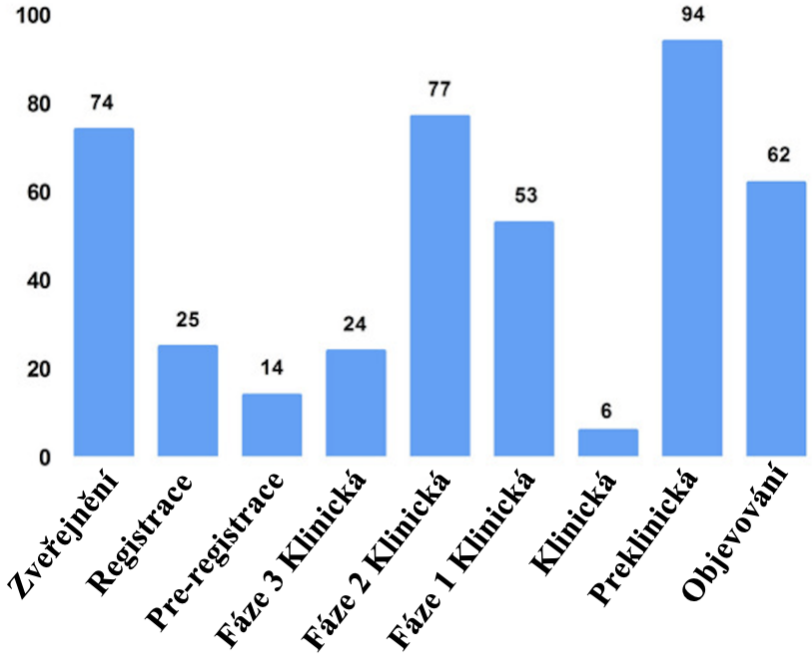
Deprese je závažné duševní onemocnění, které postihuje miliony lidí po celém světě. V posledních desetiletích se výrazně zvýšil zájem výzkumníků o pochopení biologických mechanismů, které stojí za jejím vznikem a průběhem. I přes rozsáhlý výzkum však zůstává etiologie a patofyziologické mechanismy deprese do značné míry nejasné. Tato oblast je mimořádně složitá a zahrnuje mnoho vzájemně propojených faktorů, což výrazně ztěžuje výzkum a porozumění této nemoci. Cílem této bakalářské práce je prozkoumat potenciální genetické příčiny deprese, což je oblast, která může významně přispět k lepší diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

Práce je rozdělena do několika kapitol. V první kapitole je definována deprese a jsou popsány její různé typy, včetně podtypů velké depresivní poruchy (MDD). Dále se zabývá epidemiologií deprese, příznaky a diagnostikou MDD, včetně biomarkerů, které mohou pomoci při identifikaci této nemoci. Druhá kapitola je věnována neurobiologii deprese. Zde se zaměřuji na neuroanatomii deprese, včetně limbického systému a prefrontální kůry, a na anatomické změny, které se vyskytují u pacientů s depresí. Tato část práce také zahrnuje imunologické mechanismy při depresi a roli stresu v jejím rozvoji. Třetí kapitola je zaměřena na genetické příčiny deprese. Zde se zkoumá dědičný obraz deprese, kandidátní geny spojené s depresí, jako jsou *SLC6A4*, *BDNF*, *COMT* a další geny. Důležitou součástí této kapitoly je také epigenetika deprese, která ukazuje, jak mohou vnější faktory ovlivňovat genovou expresi a tím přispívat k rozvoji tohoto onemocnění.

1. Deprese

Deprese je známá také jako klinická deprese nebo unipolární velká depresivní porucha, patří k afektivním poruchám, tj. k poruchám nálady. Je to jedna z nejčastějších psychiatrických poruch na světě, která je zároveň multifaktoriální a zahrnuje v sobě kombinaci biologických, vývojových a psychosociálních faktorů. Její etiologie proto dosud není přesně jasná a neexistuje teorie, která by mohla vysvětlit patogenezi deprese. Depresivní onemocnění doprovází takové příznaky, jako ztráta životních zájmů, dlouhodobý smutek, nízká úroveň energie, spánkové poruchy, ztráta chuti k jídlu, a dokonce i sebevražda. Toto všechno má závažné následky, které ničí každodenní aktivnosti člověka a jeho život [1]. Často může deprese doprovázet další onemocnění, jako například rakovina, mrtvice, srdeční onemocnění, cukrovka nebo jiné duševní onemocnění. Někdy rozvoj depresivní poruchy způsobí i užívání léků určených k léčbě těchto nemocí, nebo metabolické problémy jako například hypotyreóza. Při vyšetření pacienta je potřeba dbát na výše uvedené podmínky, protože takovým způsobem je možné vyloučit další příčiny, které mají vliv na vznik deprese [2, 3].

Co se týká léčby, tak v současné době spočívá v psychoterapii, farmakologické léčbě antidepresivy a neuromodulační léčbě. Na následujícím *obrázku 1* můžeme vidět, jak je náročný vývoj léků při léčbě deprese.



Obrázek 1. Diagram zobrazující vývoj antidepresiv od roku 2009 do roku 2019, převzato a upraveno dle [1].

Diagram na Obr. 1 představuje výsledky z databáze Cortellis za 10 let, tj. 2009-2019. Autoři uvádí, že celkem bylo vyvinuto 828 antidepresiv, ze kterých jenom 292 se posunulo do progresivní fáze, jsou bud' ještě zkoumány, nebo už jsou registrovány a zveřejněny. Tím pádem, z aktivních 292 léků ve stadiu zveřejnění se nachází 74 léků, což je okolo 25 % z aktivního množství. Tyto výsledky jenom potvrzují komplikovanost výzkumu nových léčiv [1].

1.1 Typy deprese

Podle Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch v pátém vydání (DSM- 5) depresivní poruchy jsou rozděleny do několika hlavních kategorií: velká depresivní porucha (MDD), perzistentní depresivní porucha (PDD), premenstruační dysforická porucha (PMDD), deprese vyvolaná medikamenty a deprese způsobená jiným zdravotním stavem [4]. MDD se dále rozděluje na různé podtypy, které jsou navrženy na základě rozdílů v symptomatice, charakteristikách nástupu, průběhu a závažnosti onemocnění. Podle symptomů rozlišují melancholickou, psychotickou, atypickou a úzkostní depresi. Podle nástupu to jsou sezónní afektivní porucha (SAD) a peripartální deprese, která může vzniknout v průběhu gravidity nebo během 4 týdnu po porodu. Podle průběhu se MDD rozděluje na bud' jednorázovou a opakující se (rekurentní, anebo na chronickou formu [4, 5].

MDD je nejznámější forma deprese, klasický epizodický typ, charakterizující se hlavně smuteční náladou a ztrátou zájmů, únavou, změnou hmotnosti a chuti k jídlu, poruchou spánku, sebevražednými myšlenkami, a to celkově ovlivňuje kvalitu života, kdy člověk přestává normálně fungovat. Tyto symptomy by neměly souviset s užíváním léků nebo s jiným zdravotním stavem. Velkou depresivní poruchou trpí 1 z 5 jedinců [6]. MDD je charakterizována významnými recidivami během života pacienta, přičemž odhady v klinických populacích uvádějí, že pravděpodobnost recidivy po první epizodě může dosáhnout 75–90 %. Nicméně studie prováděné na obecné populaci ukazují odlišné výsledky, spočívající v tom, že kolem poloviny pacientů po první epizodě již další recidivu nezažije. Klíčovým faktorem tohoto aspektu je působení stresu. Tyto rozdílné výsledky zdůrazňují komplexnost a heterogennost deprese a poukazují na potřebu individualizovaného přístupu k diagnostice a léčbě deprese [7].

PDD, dříve dystymie, je chronický typ deprese, trvající již mnohem déle, obvykle minimálně 2 roky. Okolo 20–30 % depresivních poruch jsou chronické, a DSM-5 sloučil chronickou MDD a dystymii do jedné diagnózy. Jedinci s PDD často zažívají epizody MDD, což se označuje jako dvojitá deprese. Tento typ deprese nemusí mít tak závažné příznaky jako MDD, postižení jedinci dokážou fungovat, ale se sníženými schopnostmi, přitom často vnímají

symptomy jako součást své osobnosti. Nicméně tato chronická forma je obvykle závažnější, protože je obtížně detekovatelná a tím, že je dlouhodobá, tak se samozřejmě hůř léčí. Klíčový aspekt PDD spočívá v tom, že depresivní nálada musí být přítomná většinu dne po dobu nejméně 2 let u dospělých a 1 roku u dětí a dospívajících. Také musí být přítomné alespoň dva z následujících symptomů: snížená chuť k jídlu nebo přejídání, nespavost nebo hypersomnie, nízká energie nebo únava, nízké sebevědomí, špatná koncentrace nebo obtížné rozhodování a pocity beznaděje. Pro odlišení od doby remise u MDD tyto symptomy se musí projevovat alespoň dva měsíce v kuse [4, 8]. PDD je nejčastější poruchou mezi lidmi, kteří spáchají sebevraždu, a studie ukázaly, že rizikové faktory zahrnují rodinnou anamnézu duševních poruch, pocity beznaděje, závažnější depresi, mužské pohlaví, předchozí pokusy o sebevraždu a přítomnost dalších komorbidit. V současnosti je známo omezené množství informací o riziku sebevraždy u depresivních pacientů, což je překvapivé vzhledem k vysokému riziku sebevraždy, které je s touto poruchou spojeno [9].

PMDD je nejzávažnější formou premenstruačního syndromu (PMS) a je charakterizována především emocionálními a behaviorálními symptomy, které nejsou způsobeny jinou psychiatrickou poruchou a narušují každodenní životní aktivity a vztahy. Musí se vyskytnout alespoň jeden příznak nálady (depresivní nálada, úzkost nebo napětí, výrazná labilita nálady, podrážděnost) z celkem pěti symptomů, v luteální fázi dvou menstruačních cyklů [10]. Ostatní možné symptomy zahrnují potíže s koncentrací; snadná unavitelnost nebo výrazný nedostatek energie; snížený zájem o běžné aktivity; výrazná změna chuti k jídlu, přejídání nebo specifické chuti; hypersomnie nebo nespavost; pocit přetížení nebo ztráty kontroly; fyzické příznaky, jako je citlivost nebo otok prsou, bolesti kloubů nebo svalů, pocit "nafouknutí" nebo přibývání na váze [4]. Příčiny PMDD jsou komplexní a mohou zahrnovat hormonální, genetické, environmentální a sociokulturní faktory. Cyklické změny hladin estrogenů a progesteronu hrají klíčovou roli, ale důvody, proč jsou některé ženy citlivější na tyto změny, nejsou zcela jasné [11]. Co se tyče prevalence, tak se celosvětově udává, že přibližně 90 % žen zažívá alespoň jeden premenstruační symptom. Přibližně 1,2–6,4 % žen trpí PMDD, zatímco PMS postihuje asi 20–30 % žen. Kromě toho více než 15 % žen s PMDD se pokusí o sebevraždu, takže tato porucha je silným rizikovým faktorem pro sebevražedné pokusy a myšlenky, což zvyšuje pravděpodobnost těchto událostí sedmkrát a čtyřikrát [10, 12].

Deprese vyvolaná medikamenty (SIMD) představuje specifickou kategorii náladových poruch u pacientů, kteří zneužívají návykové látky nebo jsou vystaveni některým lékům, může také vzniknout v kontextu intoxikace nebo abstinence. Alkohol je nejznámější látkou v tomto případě, ale další asociované látky zahrnují kokain a opioidy, zejména heroin. Iatrogenní látky,

jako interferon (IFN), kortikosteroidy, digoxin a antiepileptika, mohou také vyvolat patologické afektivní stavy. Podle DSM-5 se tato porucha vyznačuje výraznou a trvalou poruchou nálady, která je způsobena přímými fyziologickými účinky látky, jako jsou návykové drogy, medikamenty nebo somatická léčba deprese. Pacienti s SIMD vykazují podobné příznaky jako pacienti s nezávislými náladovými poruchami. Symptomy deprese zahrnují smutnou náladu, nespavost, pocity viny, suicidální myšlenky, psychomotorickou retardaci, nesoustředěnost, beznaděj, podrážděnost a snížené libido. Anhedonie je v tomto případě spojena s dysfunkcí dopaminového odměňovacího systému, kromě toho způsobující poruchu látky mění aktivitu serotonergního systému, kortikotropin-uvolňujících faktorů (CRF) a neuropeptidu Y (NPY). Léčebná odpověď může pomoci rozlišit mezi pacienty s primárními náladovými poruchami a se SIMD. Výzkumy a meta-analýzy ukazují, že pacienti, kteří trpí depresí a současně užívají návykové látky, často nereagují dobře na léčbu SSRI. Tento nedostatek odpovědi na SSRI může naznačovat, že jejich deprese je způsobena užíváním látek, což může komplikovat správnou diagnostiku. Celoživotní prevalence SIMD je mezi 0,26 % a 1 %. Osoby s poruchou užívání alkoholu zažívají tento typ deprese v 40-60 % případů. Přibližně 55 % jedinců má depresivní poruchu vyvolanou opioidy. U jedinců s MDD má 16,5 % poruchu při užívání alkoholu a 18 % poruchu při užívání drog [13, 14].

Deprese způsobená jiným zdravotním stavem je specifická diagnóza uvedená v DSM- 5, která se týká přítomnosti depresivních příznaků, jež jsou přímým důsledkem fyziologických účinků jiného zdravotního stavu. Tento typ deprese může být vyvolán širokou škálou zdravotních komplikací, jako jsou mozkové poranění, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, hypotyreóza, Cushingova nemoc a roztroušená skleróza. Příznaky této deprese jsou podobné příznakům vyskytujícím se u MDD. Pro stanovené diagnózy musí být splněná tyto kritéria: významná a trvalá depresivní nálada nebo ztráta zájmu o většinu činností; důkazy z vyšetření, že depresivní příznaky jsou přímým důsledkem jiného zdravotního stavu; příznaky nejsou lépe vysvětlitelné jinou duševní poruchou; příznaky způsobují klinicky významný stres nebo narušení sociální, pracovní nebo jiné důležité oblasti fungování [4, 15].

1.1.1 Podtypy velké depresivní poruchy

Melancholická deprese je charakterizována hlubokým smutkem, ztrátou zájmu o většinu aktivit a neschopností zažívat radost. Pacienti s tímto podtypem často vykazují značné ranní zhoršení příznaků, časné probouzení a významné změny chuti k jídlu a hmotnosti. Tento podtyp deprese je považován za biologicky založený a může být spojen s dysregulací hypothalamo-hypofýzo-nadledvinové (HPA) osy.

Atypická deprese se vyznačuje náladovou reaktivitou, kde nálada pacienta se může zlepšit v reakci na pozitivní události. Dalšími příznaky jsou zvýšená chuť k jídlu, přibývání na váze, nadměrná ospalost a těžkost končetin. Studie ukázaly, že pacienti s atypickou depresí mají vyšší hladiny CRP (C-reaktivní protein), což naznačuje vyšší úroveň zánětu ve srovnání s jinými podtypy deprese.

Psychotická deprese zahrnuje přítomnost psychotických příznaků, jako jsou halucinace nebo bludy, které se objevují společně s depresivními příznaky. Pacienti s tímto podtypem deprese často zažívají hlubokou beznaděj, pocit viny a psychomotorickou retardaci. Tento podtyp je považován za závažnější a je často spojen s vyšším rizikem sebevraždy.

Anxiózní deprese je charakterizována výraznými úzkostnými příznaky společně s depresí. Pacienti mohou zažívat nadměrné obavy, nervozitu a fyzické projevy úzkosti jako třes, bušení srdce a pocení. Tento podtyp je spojen s vyšší komorbiditou s jinými úzkostnými poruchami a horší odpovědí na léčbu.

Ranná a pozdní/Chronická a rekurentní deprese. Ranná deprese začíná obvykle v dospívání nebo rané dospělosti, zatímco pozdní deprese se objevuje ve středním věku nebo později. Chronická deprese přetrvává po delší dobu, často po dobu 2 let nebo více, zatímco rekurentní deprese se vyznačuje opakovanými epizodami deprese, které se mohou střídat s obdobími relativního zdraví [16, 17].

Perinatální deprese je spojená s těhotenstvím. Deprese, která nastává během těhotenství, je prenatální deprese. Deprese vzniklá v prvních 12 měsících po porodu se nazývá postnatální deprese. Perinatální deprese postihují 1 ze 7 těhotných žen [18].

Dalším podtypem MDD je sezónní afektivní porucha (SAD), což je specifický typ deprese spojený se změnou sezóny. Charakteristicky se projevuje na podzim a zimu s remisí na jaře a v létě. Sezónní afektivní porucha se dosud neřadí jako samostatný typ deprese, ale zařazuje se do rekurentní epizodické MDD, která se vyskytuje po dobu alespoň 2 po sobě jdoucích let. Kromě typických příznaků MDD jsou u SAD objevené takové příznaky, jako je zvýšená chuť k jídlu, prodloužená doba spánku a touha po sacharidových potravinách [19].

1.2 Epidemiologie deprese

Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že v roce 2008 MDD byla na třetím místě nemocí postihujících celý svět, a že se do roku 2030 dostane na první místo [20]. Podle stejné organizace více než 300 milionů lidí na světě trpí depresí [21].

Z obecných statistických dat získáme následující údaje: celková průměrná prevalence výskytu velké depresivní poruchy mezi všemi zeměmi je kolem 6 % ročně, přitom riziko vývoje

deprese v průběhu života činí 15–18 %, což znamená, že alespoň jeden z pěti jedinců dostane jednu epizodu MDD během svého života. Statistický výzkum naznačuje, že perioda mezi 18. a 43. rokem života vykazuje nejvyšší pravděpodobnost dostat první depresivní epizodu, přičemž 40 % lidí ji dostávají již do 20 let, a průměrný věk činí 25 let. Zajímavá je i ta skutečnost, že ženy trpí depresivní poruchou téměř dvakrát více než muži, a u obou pohlaví můžeme pozorovat nejvyšší prevalence výskytu MDD ve druhém a třetím desetiletí, o něco menší vrchol prevalence výskytu je potom v pátém a šestém desetiletí [20].

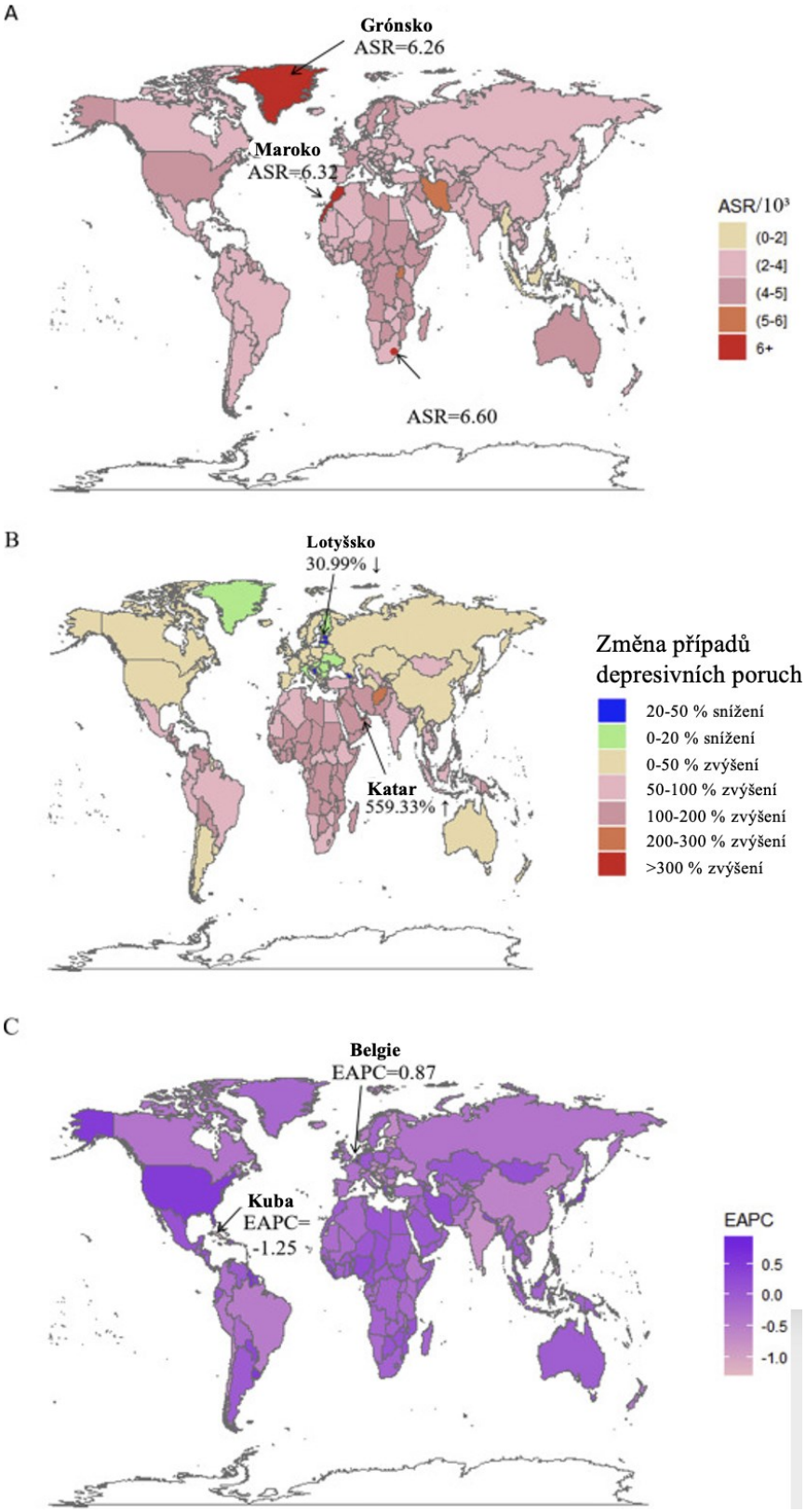
Jedna studie, která se nazývá "Změny globální zátěže depresí v letech 1990 až 2017: Zjištění ze studie Global Burden of Disease'', provedla analýzu z databáze Globální zátěž onemocněními (GBD). GBD poskytla cenné informace o tom, jak se změnila epidemiologická situace ve světě, co se týká deprese, a to od roku 1990 do roku 2017. Tato databáze obsahuje statistické údaje o různých onemocněních, včetně depresivních poruch, ve 195 státech. Cílem dané studie bylo prozkoumat údaje o depresi, která byla rozdělena na dvě velké skupiny – velká depresivní porucha a dystymie. Při statistické analýze byly použity parametry, jako standardizovaný výskyt vztažený k věku (ASR) a odhadovaná změna za rok vyjádřená v procentech (EAPC). ASR eliminuje věkové rozdíly v populacích s použitím korekce obyvatel ke standardu a uvádí se v tomto případě hodnota ASR jako počet případů MDD, příp. dystymie, na 1000 obyvatel. ASR slouží k porovnání výskytu depresivních poruch v různých zemích. Kdežto EAPC pomáhá zhodnotit míru výskytu daného onemocnění v určitém čase, tj. jak se změnil trend v dané populaci za rok, a tento parametr často využívá ASR ve výpočtech [21].

Studie z roku 2021 naznačila, že prevalence deprese se výrazně liší v různých kulturách a zemích. Například, prevalence deprese za rok byla v České republice 0,3 %, v USA 10 %, v Mexiku 4,5 % a v západním Německu 5,2 %. Celoživotní prevalence deprese byla 1,0 % v České republice, 16,9 % v USA, 8,3 % v Kanadě a 9,0 % v Chile [1].

Ještě jedná zajímavá studie v roce 2017 se zabývala prevalencí deprese a sebevražedných myšlenek mezi studenty medicíny ve srovnání s jejich kolegy z nelékařských oborů. Byl představen rozsáhlý přehled ze 43 zemí, k posouzení depresivních příznaků byly převážně využity sebehodnotící nástroje. Celková prevalence deprese nebo depresivních příznaků mezi studenty lékařských oborů byla 27,2 % a prevalence sebevražedných myšlenek činila 11,1 %. Odhadovaná prevalence depresivních symptomů u studentů nelékařských oborů se pohybovala v rozmezí 13,8 % až 21,0 %, což je méně než odhady uváděné mnoha studiemi studentů medicíny v této metaanalýze. Tyto výsledky zřetelně ukazují, že náročnost lékařského vzdělávání významně přispívá k problémům duševního zdraví. Existuje také problém v hledání

psychiatrické léčby mezi studenty lékařských oborů, přičemž pouze 15,7 % těch, kteří byli pozitivně testováni na depresi, vyhledalo pomoc [22].

Na *obrázku 2* jsou různé údaje o výskytu a rozvoji deprese po celém světě. Na *obrázku 2.A* můžeme vidět, že v roce 2017 nejvyšší ASR byla v Lesothu – 6,6 případů velké depresivní poruchy a dystymie dohromady na 1000 obyvatel (na obrázku 2 to není ukázáno, ale ASR MDD v Lesothu představuje 6,41 případů na 1000 obyvatel). Následuje Maroko s počtem případů depresivních poruch 6,32 na 1000 obyvatel (ASR MDD je $6,13/10^3$) a Grónsko s hodnotami ASR $6,26/10^3$ (pro MDD je $6,01/10^3$). Naopak nejnižší výskyt deprese pozorujeme v Myanmaru – $1,28/10^3$ (pro MDD – $1,06/10^3$), Indonésii (celkově $1,79/10^3$, pro MDD – $1,57/10^3$) a na Filipínách (celkově $1,97/10^3$, pro MDD – $1,75/10^3$) [21].



Obrázek 2. Celosvětová zátěž depresí u obou pohlaví ve 195 zemích a územích, převzato a upraveno dle [21]. A) ASR deprese v roce 2017; B) Relativní změna incidence případů deprese v letech 1990-2017;

C) EAPC standardizovaného výskytu deprese vztaženého k věku v letech 1990-2017.

Na *obrázku 2.B* je vidět, jak se změnila situace ve výskytu nových případů deprese od roku 1990 do roku 2017. Tendence je taková, že globálně vzrostl počet nových případů deprese z 172 milionů v roce 1990 na 258 milionů v roce 2017, což je nárůst o 50 %. Nárůst v jednotlivých zemích byl největší v Kataru (559,33 %), ve Spojených arabských emirátech (511,76 %) a Rovníkové Guineji (221,87 %). Opačné případy můžeme najít například v Lotyšsku, kde se výskyt deprese snížil o 31 %, dále v Bosně a Hercegovině (-25,75 %) a Gruzii (-23,98 %). Počet vzniku nových případů velké depresivní poruchy se zvýšil o 49,29 %, ze 162 milionů na 241 milionů.

Na *obrázku 2.C* je ukázaná EAPC jako roční změna výskytu deprese v různých zemích od roku 1990 do roku 2017. Největší nárůst je v Belgii (0,88), následuje Guyana (0,53) a Jižní Korea (0,52). Snížení parametru najdeme na Kubě (-1,26), a potom v Estonsku (-1,06). Co se týká konkrétně velké depresivní poruchy, tak nejvyšší hodnota EAPC je v Belgii (0,93), v Jižní Koreji (0,57) a Guyaně (0,55). Pokles roční změny je nejvíc na Kubě (-1,31), v Dánsku (-1,29) a Estonsku (-1,12) [21].

Shrnutím všech výše uvedených údajů můžeme přispět k jednoduchému závěru, který naznačuje, že deprese je globální onemocnění, které se může vyskytnout v každé zemi. Navíc z příkladu Spojených arabských emirátů je dobře patrné, že přítomnost vysoké životní úrovně a velkého množství financí nezaručuje pocit štěstí.

1.3 Příznaky a diagnostika velké depresivní poruchy

I přes vysokou prevalenci je diagnóza a léčba MDD nedostatečná. Pouze 33 % pacientů s MDD dostává odpovídající léčbu, a to i přesto, že existuje několik metod a přístupů, které mohou významně zlepšit výsledky léčby. Diagnóza MDD je často komplikovaná, což vede k častým chybám a nesprávnému určení diagnózy. Více než polovina pacientů s MDD (57,60 %) je nesprávně diagnostikována [23].

1.3.1 Příznaky

Diagnóza MDD by měla být potvrzena pomocí kritérií DSM-5. Tyto kritéria zahrnují přítomnost alespoň pěti symptomů z celkem devíti během dvoutýdenního období, které představuje změnu oproti předchozímu fungování, přičemž alespoň jeden z těchto symptomů je buď depresivní nálada nebo ztráta zájmu či potěšení. Tyto symptomy lze rozdělit na emocionální, kognitivní, somatické a behaviorální. Nicméně klinický obraz MDD je vysoce heterogenní, což znamená, že projevy onemocnění se mohou u jednotlivých pacientů výrazně lišit. Zajímavé je to, že podle výzkumů jsou nalezeny rozdíly ve vnímání symptomů a jejich

vlivu na fungování mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky. Zejména pacienti zdůrazňují význam kognitivních symptomů, zatímco zdravotničtí pracovníci častěji zaznamenávají fyzické symptomy.

Zde jsou představeny veškeré příznaky, které se mohou vyskytnout při MDD:

– Depresivní nálada většinu dne, téměř každý den.
– Výrazná ztráta zájmu nebo potěšení o obvykle aktivity většinu dne.
– Výrazné změny v chuti k jídlu a tělesné hmotnosti.
– Insomnie nebo hypersomnie téměř každý den.
– Psychomotorická agitace nebo retardace téměř každý den (pozorováno ostatními, nejen subjektivní pocity neklidu nebo zpomalení).
– Únava nebo ztráta energie téměř každý den.
– Pocity bezcennosti nebo nadměrné viny téměř každý den.
– Snížená schopnost myslet nebo se soustředit, nerozhodnost téměř každý den.
– Opakující se myšlenky na smrt (nejen strach ze smrti) nebo sebevraždu, sebevražedný pokus nebo konkrétní plán k provedení sebevraždy.

Kromě toho pro stanovení diagnózy by měly být splněny další důležité kritéria:

– Symptomy způsobují významné utrpení nebo narušení důležitého fungování.
– Epizoda není způsobena účinky látky nebo jiným zdravotním stavem.
– Přítomnost epizody není lépe vysvětlitelná jinými psychotickými poruchami.
– Nikdy nebyla přítomna manická nebo hypomanická epizoda [24, 25, 26].

1.3.2 Diagnostika

Navzdory vysoké prevalenci deprese a doporučením pro screening průzkum ukázal, že méně než 5 % dospělých je vyšetřeno na depresi v rámci primární péče. Diagnóza deprese se v současnosti provádí na základě rozhovorů a dotazníků podle kritérií, jako jsou Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD) a DSM. Kromě toho může vyšetření na biomarkery (genetické, epigenetické, krevní a neuroimagingové) pomoci při stanovení objektivní diagnózy MDD. Vývoj spolehlivé diagnostiky pomocí biomarkerů je však složitý, a současné metody nejsou dostatečně přesné a citlivé. Jedna studie ukázala, že kombinace devíti biomarkerů v krvi může dosáhnout vysoké specificity a citlivosti, ale výsledky je třeba ověřit na větším vzorku. Tyto biomarkery zahrnovaly v sobě solubilní receptor typu II pro TNF-α, rezistin, prolaktin, myeloperoxidázu, epidermální růstový faktor, mozkový neurotrofický faktor (BDNF), kortizol, alfa1-antitrypsin, apolipoprotein CIII [1, 27].

Screening pomocí standardizovaných dotazníků a nástrojů se zaměřuje na identifikaci přítomnosti deprese a posouzení její závažnosti [27]. Mezi nejběžněji používané nástroje patří dotazník pro hodnocení zdravotního stavu pacienta-9 (PHQ-9) a dotazník pro hodnocení zdravotního stavu pacienta-2 (PHQ-2). PHQ-9 je devítiotázkový dotazník, který zahrnuje všechny hlavní příznaky deprese podle DSM-5. Hodnotí přítomnost deprese a její závažnost. Výzkumy ukazují, že PHQ-9 má vysokou míru senzitivity a specificity, což z něj dělá účinný nástroj pro detekci deprese. PHQ-2 je zkrácená verze PHQ-9, která obsahuje pouze dvě otázky zaměřené na frekvenci depresivní nálady a anhedonie. Tento nástroj je ideální pro rychlý screening v primární péči a má dostatečnou přesnost pro prvotní screening deprese [28]. Hamiltonova škála deprese (HRSD) je jedním z nejrozšířenějších nástrojů pro hodnocení závažnosti deprese v klinické praxi. Tento test obsahuje 17 položek, které hodnotí různé aspekty deprese, jako jsou nálada, pocit viny, sebevražedné myšlenky, nespavost, úzkost a somatické příznaky. Existují i rozšířené verze s 21 a 24 položkami [29].

Následující *tabulka 1* představuje shrnutí a popis laboratorních přístupů pro diagnostiku MDD.

Tabulka 1 Současné laboratorní diagnostické přístupy u MDD, převzato a upraveno dle [30].

Metody	**Testy**	**Charakteristiky**
Nelaboratorní metody	Polostrukturovaný rozhovor	Používá se v běžné praxi pro klinickou diagnostiku.
Laboratorní metody	DST	Podávání v nízkých dávkách (1–2 mg) snižuje hladiny kortikotropinu.
	Biochemické krevní testy	Měření endokrinních markerů (globulin vázající pohlavní hormony, testosteron, inzulin-like růstový faktor 1 (IGF-1)), diabetické markery (glukóza, HbA1C), jaterní markery (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, gama - glutamyltransferáza, albumin, přímý bilirubin, celkový bilirubin), markery kostí a kloubů (alkalická fosfatáza, vápník, vitamin D), „renální“ markery (cystatin C, kreatinin, fosfát, urea) (ELISA metoda použita k měření biomarkerů).
	Neurozobrazování (MRS technika)	Byla hlášena významná asociace mezi změnami metabolismu myoinositolu a klinickým zlepšením depresivních symptomů u jedinců s léčbou rezistentní MDD.
	Neurozobrazování (fMRI obrazy)	Bylo pozorováno významné zvýšení BOLD odpovědí.
	Neurozobrazování (EEG technika)	Výchozí gamma výkon je významně spojen s odpovědí na léčbu u pacientů s MDD.

	Hmotnostní spektrometrie	Metabolomická analýza prostřednictvím kapilární elektroforézy a hmotnostního spektrometru s časovým letem.
Systematická analýza biologických cest	Biochemické krevní testy	Depresivní problémy jsou spojeny se zvýšením cytokinů, jako je IL-2, IL-6 a jejich solubilních receptorů pro interleukin 2 (sIL-2R, sIL-6R) (ELISA metoda použita k měření biomarkerů). Dysfunkce v HPA ose.
	Imunoanalýzy	α-1 antitrypsin, apolipoprotein CIII, BDNF, kortizol, epidermální růstový faktor, myeloperoxidáza, prolaktin a rezistin jsou hlavními biomarkery zahrnutými v tomto testu (ELISA metoda použita k měření biomarkerů).

Zkratky: HPA: Hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa, MDD: Velká depresivní porucha, ELISA: Enzymově vázaný imunosorbentní test, BDNF: Mozkový neurotrofický faktor, IL: Interleukin, BOLD: Závislost na hladině kyslíku v krvi, EEG: Elektroencefalografie, fMRI: Funkční magnetická rezonance, HbA1C: Glykovaný hemoglobin A1c, MRS: Magnetická rezonanční spektroskopie, DST: Dexametazonový supresní test.

1.3.3 Biomarkery deprese

Biomarkery jsou měřitelné charakteristiky jedince, které představují indikátory stavu onemocnění nebo výsledku léčby. Vzhledem k významné heterogenitě klinické prezentace a nedostatku použitelných biomarkerů zůstává diagnostika a léčba MDD náročná. Identifikace relevantních biomarkerů by umožnila lepší klasifikaci onemocnění a více personalizované léčebné strategie [30, 31].

Přestože snahy o nalezení neinvazivního, kvantitativního klinického testu pro diagnostiku a léčbu MDD trvají již desítky let, takový test dosud neexistuje. V poslední době však studie MDD přinášejí novou naději. Stále více důkazů naznačuje, že MDD je spojena s dysregulací růstových faktorů a prozánětlivých cytokinů. Kromě toho existuje dlouhá historie o změnách endokrinních faktorů (např. HPA osa, štítná žláza, pohlavní hormony) a metabolické dysregulace (např. inzulinová rezistence) u poruch nálady. Alternativou k přístupu s jedním biomarkerem by mohl být vývoj panelů biomarkerů, které by profilovaly různé růstové faktory,

cytokiny, hormony a metabolické markery. Tyto panely by poskytovaly přehled o biologických abnormalitách přispívajících k heterogenitě MDD a k odpovědi na léčbu [31].

Periferní biomarkery zánětu a imunitní odpovědi. Meta-analýzy ukazují, že zvýšené hladiny CRP jsou spojeny s MDD a vyšším rizikem budoucí deprese. Vysoce citlivý CRP (hs- CRP) je citlivější na nižší úrovně zánětu a studie ukazují, že jeho zvýšené hladiny mohou předpovídat riziko rozvoje deprese a odpověď na léčbu. Výzkumy potvrzují zvýšené hladiny TNF-α, IL-1, IL-6 a dalších interleukinů u pacientů s depresí (viz podkapitola 2.2). Neopterin je považován za marker aktivace zánětu, který je uvolňován makrofágy. Zvýšené hladiny neopterinu byly pozorovány zejména u pacientů s melancholickými příznaky deprese. Rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) představuje nespecifický index zánětu, který měří rychlost usazení červených krvinek na dno zkumavky během jedné hodiny. Vyšší ESR byla nalezena u pacientů s depresí ve srovnání se zdravými kontrolami, a také u kuřáků trpících depresí ve srovnání s nekuřáky [32].

Periferní endokrinní biomarkery. MDD je charakterizována zvláštním patofyziologickým neuroendokrinním profilem, který představuje změny v HPA ose (viz podkapitola 2.3). Její zvýšená aktivita byla spojena se zvýšenou hladinou kortizolu, CRF, adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a vazopresinu a také se sníženou odpovědí kortizolu při probuzení. Několik studií se zaměřilo na roli hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) při predikci příznaků úzkosti [30].

Periferní biomarkery oxidačního stresu a antioxidační obrany. Oxidační stres je stav, kdy v těle vzniká přebytek volných radikálů, což jsou reaktivní formy kyslíku (ROS). Tyto volné radikály mohou poškodit lipidy, proteiny a deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což vede k buněčné smrti. Oxidační stres je spojován s mnoha nemocemi, a existují důkazy spojující oxidační stres a psychiatrické poruchy, jako je deprese. Studie naznačují, že u deprese jsou zvýšené hladiny oxidačního stresu a snížené antioxidační obrany. Dva důležité biomarkery, které odrážejí oxidační poškození, jsou 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG) a F2 isoprostany. 8-OHdG odráží oxidační poškození DNA a jeho zvýšené hladiny byly nalezeny jak v séru, tak v moči u lidí s depresí. Isoprostany jsou oxidované deriváty kyseliny arachidonové, a ukazují na oxidační poškození lipidů. Konktrétně F2-isoprostany jsou považovány za jeden z nejlepších ukazatelů oxidačního stresu v těle, a jejich zvýšené hladiny se rovněž ukázaly u pacientů trpících depresí. Superoxiddismutáza (SOD) je enzym, který katalyzuje přeměnu superoxidových radikálů na kyslík a peroxid vodíku, a hraje tak důležitou roli v antioxidační obraně buněk. Výsledky studií týkajících se aktivity SOD u pacientů s depresí jsou nejednoznačné. Některé studie ukazují zvýšenou aktivitu SOD, zatímco jiné

ukazují sníženou aktivitu. Glutathion je hlavní intracelulární antioxidant, který chrání buňky před oxidačním stresem, a stejně jako v případě SOD jsou výsledky aktivity glutathionu různé [32, 33].

Periferní metabolické biomarkery. Metabolické markery, jako jsou adipokiny (leptin, adiponektin, rezistin) a lipidemické faktory (cholesterol, LDL, HDL), jsou také spojeny s MDD. Adipokiny jsou bioaktivní produkty vylučované tukovou tkání. U pacientů s MDD byly zjištěny snížené hladiny rezistinu a leptinu. Krevní lipidemické faktory jsou dalšími důležitými biomarkery spojenými s MDD. U pacientů s depresí byl nalezen nižší celkový cholesterol a LDL, zatímco HDL cholesterol byl zvýšený [30].

Rozsáhlý systematický přehled a meta-analýza M. Kennisa a kolegů z roku 2020 o prospektivních biomarkerech MDD zahrnoval širokou škálu výzkumných témat a velký počet analyzovaných studií. Z 67 464 původně nalezených článků splnilo kritéria zařazení pouze 75 studií, což ukazuje na nedostatek kvalitních prospektivních studií v této oblasti. Nicméně tento systematický přehled a meta-analýza poskytla některé cenné informace o možných biomarkerech velké depresivní poruchy. Jediná studie gastrointestinálních faktorů ukázala, že děti s abdominálním diskomfortem v reakci na infuzi L-5HTP (prekurzor serotoninu) mají vyšší riziko rozvoje MDD. Oxidační stres byl zkoumán také pouze v jediné studii, která ukázala zvýšenou lipidovou peroxidaci u jedinců, které měli MDD. Jako jediný významný biomarker se ukázal kortizol, avšak jeho efekt byl ovlivněn výchozí diagnózou MDD a kvalitou studií. To naznačuje, že zvýšená hladina kortizolu může být spíše markerem stresu nebo onemocnění než přímým prediktorem MDD. Tento výsledek zdůrazňuje potřebu budoucího výzkumu, který bude sledovat zdravé jedince bez subklinické deprese až do stanovení diagnózy MDD [34].

Periferní biomarkery serotonergního systému. Dysregulace serotonergního systému je úzce spojena s výskytem deprese. Nízké hladiny plazmatického serotoninu (p5-HT) jsou podle výzkumů často spojovány s depresí a zvýšeným rizikem sebevraždy. Na druhou stranu, celkové hladiny p5-HT v klinické skupině pacientů s depresí byly vyšší než u zdravých kontrol. Tento paradox může být vysvětlen obecnou dysregulací serotonergního systému u trpících depresí pacientů [35].

Co se tyče zkoumání L-5HTP jako potenciálního markeru MDD, tak bylo ukázáno, že děti s vysokým rizikem rozvoje MDD a děti s MDD vykazovaly podobné hormonální odpovědi na infuzi L-5HTP. Bylo zjištěno, že obě skupiny vylučovaly méně kortizolu a více prolaktinu ve srovnání s kontrolní skupinou s nízkým rizikem. Toto zjištění o zvýšeném prolaktinu bylo omezeno na dívky. Tyto výsledky naznačují, že existují základní neuroendokrinní změny, které mohou sloužit jako časné indikátory rizika rozvoje MDD. Tedy, L-5HTP může být využit jako

efektivní nástroj pro včasnou identifikaci jedinců s vysokým rizikem rozvoje deprese, což může napomoct ke zlepšení preventivního opatření deprese [36].

2. Neurobiologie deprese

Velká depresivní porucha je komplexní multifaktoriální onemocnění, jak již bylo zmíněno v kapitole 1, a zkoumání její neurobiologie hraje velkou roli ve výzkumu patofyziologie deprese. Lidský mozek je velmi komplikovaný a složitý orgán, což se objasňuje kontroverzními názory mnoha studií na to, jak například rozčlenit mozkové struktury podle anatomie a funkce. Anatomické a funkční změny při depresi již začínají v raném vývoji mozku. Existují důkazy, že endokrinní a imunitní interakce mají významný vliv na mozkové funkce [37].

Různé oblasti mozku tvoří složité mozkové sítě, protože jsou navzájem propojeny a zkoumání MDD zůstává obtížné. Výsledky různých skupin vědců jsou kontroverzní a nekonzistentní. Nicméně se věří, že v případě MDD existuje „centrum“, jehož dysfunkce vede ke zvýšení závažnosti tohoto onemocnění [38]. Výzkum v kontextu neurobiologie deprese má určité omezení spočívající v komplikaci pozorování patologických změn v mozku ve srovnání s jinými orgány. Dostupné techniky sledující funkční mozkové abnormality se spoléhají buď na posmrtné studie, které mají zase své omezení, nebo na neurozobrazovací techniky, které detekují změny v neuronální aktivitě pomocí nepřímých markerů aktivace. Tyto přístupy pokročily vědecké poznatky o kandidátních mozkových oblastech, nicméně zvýšení nebo snížení regionální mozkové aktivity pravděpodobně nevysvětluje plně složité etiologické a patofyziologické mechanismy velké depresivní poruchy [39].

V dnešní době existují různé metody umožňující lépe pochopit fungování centrální nervové soustavy (CNS) a její možné patologie. Nejvýznamnějšími metodami jsou pozitronová emisní tomografie (PET), elektroencefalografie (EEG) a magnetická rezonance (MRI) [38, 40]. Sekvence MRI, které jsou běžně používané ve výzkumech, mají vysoké rozlišovací strukturální zobrazování – 3D-T1 (zobrazuje tloušťku šedé hmoty a morfologii mozku), funkční magnetická rezonance – fMRI (zobrazuje neuronální aktivitu v cílových oblastech), difúzní tenzorové zobrazování – DTI (zobrazuje mikrostrukturu bílé hmoty) [38].

2.1 Neuroanatomie deprese

Neuroanatomie deprese se zaměřuje na studium různých mozkových struktur zapojených do patofyziologie tohoto stavu. Důležité oblasti zahrnují prefrontální kortex, amygdalu a hipokampus (jež jsou součástí limbického systému), které jsou spojeny s emoční regulací, kognitivní kontrolou a reakcí na stres. Poruchy v těchto oblastech vedou k různým symptomům deprese, jako je anhedonie a psychomotorická retardace [41].

2.1.1 Limbický systém

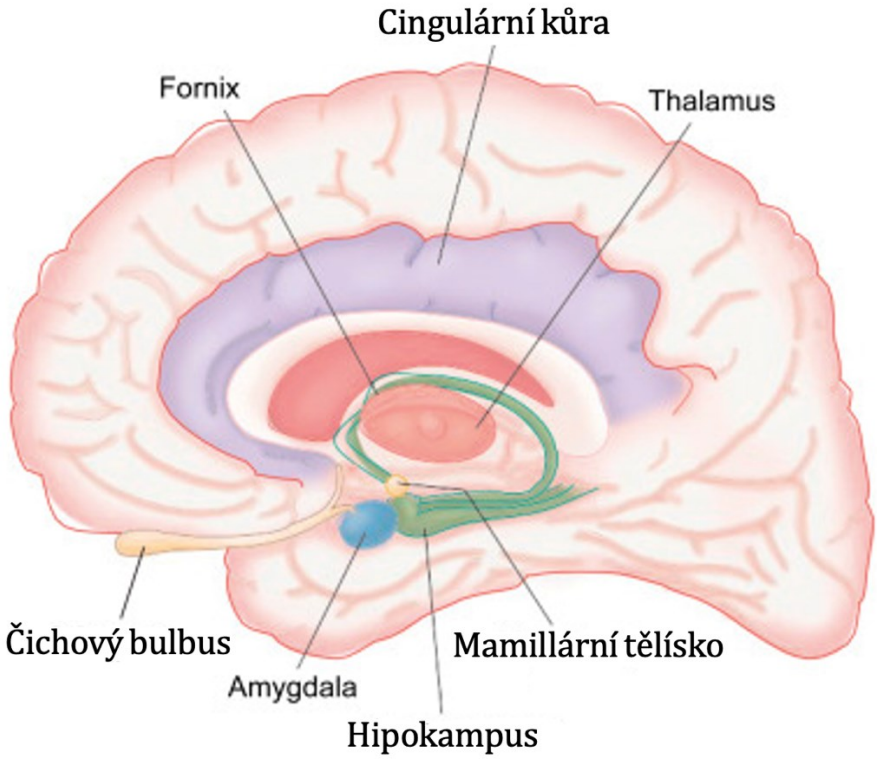
V neurovědách jsou emoce těsně spojené s limbickým systémem. Představa o něm však v dnešní době zůstává nejednoznačná, a to je právě důvodem k tomu, že je limbický systém považován za jeden z nejsložitějších mozkových systémů. Neexistuje dosud přesně definovaný popis struktur, které souvisí s kontrolou a regulací lidských emocí, a také s chováním a pamětí, což jsou jedné z nejdůležitějších funkcí tohoto systému v mozku [42, 43]. Některými autory byl limbický systém považován za samostatný mozkový lalok, avšak vzhledem k jeho rozsáhlým talamickým a hypotalamickým vazbám ho můžeme chápat jako přechodnou oblast mezi diencefalem a hemisférou [44].

Název „limbický“ pochází z roku 1664 z latinského *limbus*, což je česky „hranice“, a bylo to zavedeno Thomasem Willisem pro označení korové hranice obklopující mozkový kmen. Pak byl limbický systém pojmenován francouzským neurologem Paulem Brocem v roce 1878 jako označení korových oblastí na mediálním okraji hemisféry – cingulární gyrus, hipokampus, parahipokampální gyrus. Původně se dlouho předpokládalo, že tyto struktury jsou u člověka stejně jako u zvířat silně propojené s čichem, protože jsou fylogeneticky tvořeny primitivní a nejstarší kůrou, *rhiencephalonem* (spojení však existuje a reakce na pachy mohou být velmi intenzivní kvůli jejich schopnosti vyvolávat vzpomínky a emoce) [44, 45].

Vzniklé neurozobrazovací metody pomohly vědcům sledovat funkční a strukturální změny a procesy, které se dějí v mozku při depresích. Takové metody jako PET a zejména MRI potvrdily význam „systému emocí“, který byl před tím studován v roce 1937 neuroanatomem Jamesem Papezem. Papez původně navrhl koncept toho, že existuje vzájemné spojení mezi strukturami, které tvoří mozkový základ emocí (mammilární tělíska hypotalamu, hipokampus, cingulární gyrus, přední thalamická jádra a fornix). Tato skupina struktur se stala známá jako Papezův okruh, který i dodnes zůstává klíčovým pojmem v neuroanatomii emocí. Pozdější studie přidaly k tomuto okruhu navíc parahipokampální gyrus, mammillothalamický trakt a amygdalu [41, 44]. Paulem Jakovlevem v roce 1948 bylo navrženo, že orbitofrontální kůra, insula, přední spánkový lalok a amygdala tvoří síť‘, která je základem emocí a motivace. Za několik let MacLean sjednotil koncepce dvou předchozích vědců do jednoho modelu, který se od té doby téměř nezměnil, a přišel k závěru, že limbická kůra je spolu s limbickými podkorovými strukturami funkčně integrovaný systém se svazky krátkých a dlouhých vláken [45].

Limbický systém zahrnuje jak funkční, tak anatomické aspekty, které jsou navzájem propojeny mezi sebou. Obecně lze říci, že je tvořen korovými a podkorovými útvary (šedá hmota) v mozku a jejich spojením (bílá hmota). Ve skutečnosti struktura tohoto systému

obsahuje jádra šedé hmoty nejen ve velkém mozku (*telencephalon*), ale i v *diencephalon*, *mesencephalon* a *pons Varoli* [46, 47]. Je nutné zmínit, že se v různých zdrojích jinak řadí podkorové struktury, například v publikaci „Anatomie 3“ od profesora Čiháka se jádra šedé hmoty v *telencephalonu*, *diencephalonu*, *mesencephalonu* a *pons Varoli* pokládají za podkorové struktury limbického systému, zatímco v jiných studiích podkorové struktury spadají do *telencephalonu*, tzn., že jsou vztaženy jenom na oblasti jader šedé hmoty nacházejících se pod kůrou hemisfér [46, 48]. V této práci počítám spíše s fylogenetickým rozdělením mozku, a to kortikální (fylogeneticky mladší, 6-vrstevný – neokortex nebo isocortex; fylogeneticky starší, 3-4-vrstevný – allocortex, který se dál dělí na palaeocortex (nejstarší), archicortex a mesocortex (peripalaeocortex a periarchicortex)) a subkortikální oblasti (jádra bazálních ganglií, amygdala) [46]. *Obrázek 3* ukazuje hlavní součásti limbického systému.



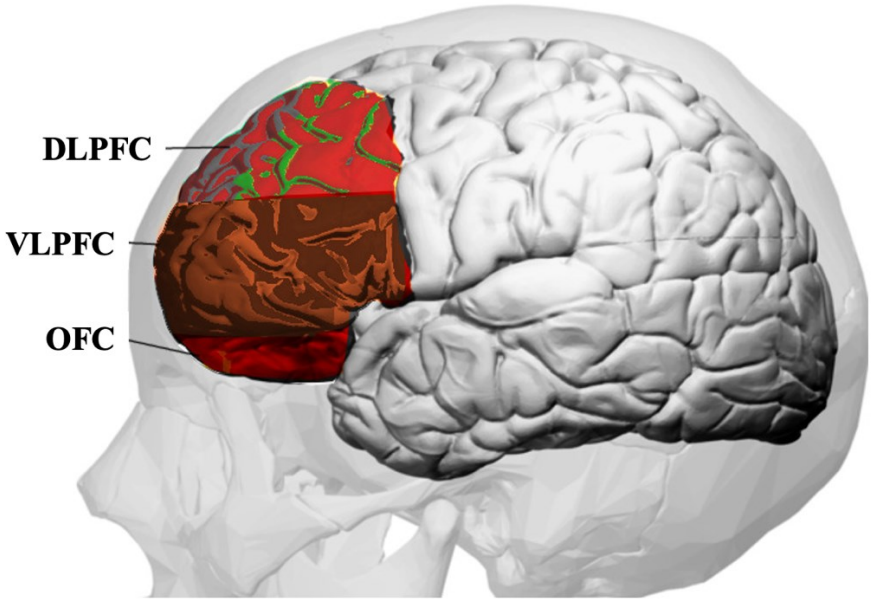
Obrázek 3. Hlavní útvary limbického systému, převzato a upraveno dle [49].

Limbický systém se svojí složitostí také plní mnoho různých funkcí. Hraje klíčovou roli v kontrole, prožívání, vyjadřováním a regulaci emocí, kromě toho řídí paměť a její zpracování, systém odměny a motivace, závislost, učení a pozornost [47, 50]. Toto „centrum emocí“ má mimo jiné efektorovou složku přes spojení s hypotalamem, která způsobuje důležité autonomní a endokrinní reakce na silné emoce, známé také jako reakce „bojuj nebo uteč“. Tato část mozku

se také podílí na chování a emočních reakcích, zejména ve vztahu k chování potřebnému pro přežití, což jsou reprodukce, výživa, péče o potomstvo [44, 51]. Je důležité zmínit, že limbický systém se nachází v úzké spolupráci s prefrontální kůrou a vytváří hluboký vztah mezi emocemi a myšlenkami. Emoce jsou často vyvolány událostmi, které lidé vědomě vnímají, což vede k závěru, že mozek je schopen plně pochopit jejich význam a intenzitu. Tato komplexní interakce tedy vysvětluje, proč někdy emoce dokážou převládnout nad logickým rozhodováním a proč je zároveň racionální uvažování může zabránit v nevhodných emočních projevech [50, 51].

2.1.2 Prefrontální kůra

Prefrontální kůra (PFC) je klíčovou korovou oblastí, která je považována za „centrum osobnosti“ a vyvíjí se jako jedna z posledních oblastí mozku. Mozek neustále přijímá četné smyslové informace, a kromě jejich identifikací má člověk jedinečnou schopnost potlačovat nevhodné a sociálně nežádoucí chování, což se přisuzuje fylogeneticky mladší prefrontální kůře. Tak například, bylo dokázáno, že dorzolaterální prefrontální kortex (DLPFC) snižuje aktivitu hipokampu, aby byly potlačeny nežádoucí myšlenky [52, 53]. PFC je jednou z nejvíce studovaných, avšak nejméně pochopených částí mozku, jejíž přesný účel a funkce jsou dosud diskutovány mezi výzkumníky. Je složitá anatomicky, protože obsahuje řadu subregionů, z nichž každý má unikátní spojení s různými korovými i podkorovými oblastmi, a proto se může zdát, že informace v prefrontální kůře proudí všemi směry současně. Tato komplexní propojenost je pravděpodobně také důvodem, proč je PFC výpočetně složitá – jsou ji přisuzovány takové rozmanité funkce, jako abstrakce, plánování, rozhodování na základě hodnot, smyslová pozornost, řízení motoriky, pracovní paměť [54]. Na *obrázku 4* je možné vidět laterální pohled na mozek a strukturu PFC.



Obrázek 4. Struktura prefrontální kůry, pohled z laterální strany, převzato a upraveno dle [53].

Hlavní oblasti PFC a jejich funkce:

- Orbitofrontální kůra (OFC). Hraje klíčovou roli ve zpracování odměn a trestů a při rozhodování na základě hodnot.
- Frontální pól (FP). Podporuje nejvyšší úrovně abstraktního myšlení a plánování.
- Přední cingulární kůra (ACC). Je zapojena do sebereflexe, také je spojena s reagováním na konflikty a chyby.
- Ventrolaterální prefrontální kůra (VLPFC). Zaměřuje pozornost na určité smyslové podněty a zpracovává abstraktní pravidla.
- Ventromediální prefrontální kůra (VMPFC). Souvisí s hodnocením odměn při rozhodování, je zodpovědná za motivované chování [54, 55].
- Dorzolaterální prefrontální kůra (DLPFC). Zapojuje se do exekutivních (výkonných) funkcí, jako je pracovní paměť, plánování, inhibice nežádoucích reakcí a abstraktní myšlení.
- Dorzomediální prefrontální kůra (DMPFC). Hraje centrální roli v různých aspektech kognitivní kontroly (kontrola reakcí, rozhodování, strategická). Přispívá ke kontrole negativních emocí prostřednictvím kognitivního přehodnocení (spolu s OFC, DLPFC, VLPFC, ACC) a podílí se na sociální interakci ve smyslu pochopení úmyslů a emocí jiných lidí [56, 57, 58].

2.1.3 Anatomické změny při depresi

Podle přehledu A. Kaltenboecka a jeho kolegů o neurovědách v kontextu depresivních poruch, byly identifikovány strukturální odchylky v bílé a šedé hmotě pacientů s depresí. V případě šedé hmoty byly nalezeny především snížené objemy prefrontální a orbitofrontální kůry, dále ACC, struktur bazálních ganglií a hipokampu. Přesný původ těchto abnormalit dosud není jasně objasněn, avšak významnou roli pravděpodobně hraje zvýšená smrt neuronů a gliových buněk spolu se sníženou neurogenezí v dospělosti. Poškození bílé hmoty údajně vyvolává depresivní příznaky tím, že narušuje limbické projekce do frontální kůry, které jsou klíčové pro regulaci nálady. Léze bílé hmoty vznikají převážně kvůli ischemii a jsou výrazné spíš u starších jedinců trpících depresí. Spolu s tím, vyšší míra tohoto poškození doprovází pozdější nástup deprese a větší klinickou závažnost [59]. V publikaci přehled neuroanatomie deprese P. Oakesa a jeho kolegů zveřejněného v roce 2016 autoři naznačují, že přesná lokalizace mozkových změn při depresi je stále obtížná, protože různé charakteristiky onemocnění to ovlivňují. Nicméně, byly zaznamenány určité výrazné morfologické rozdíly mezi pacienty s depresí a zdravými jedinci [60].

Prvním poznatkem je to, že u deprese dochází ke snížení objemu hipokampu, přičemž tento pokles podle různých autorů je způsoben bud‘ snížením hustoty šedé hmoty nebo nárůstem hustoty neuronů a gliových buněk. Bylo zjištěno, že levý hipokampus může být postižen více než pravý, a může to zmenšení dosahovat 8–19 % [60].

Také několik dalších studií objevilo výrazné snížení objemu šedé hmoty a buněčné deficity v několika částech ACC, dále v PCC, amygdale, a v orbitofrontálním, laterálním temporálním a okcipitálním kortexu [61].

Dalším nálezem je redukce bílé hmoty v mnoha oblastech mozku, jako je střední temporální gyrus, frontopolární kůra, dorzolaterální prefrontální kůra a *corpus callosum* [60].

Z funkčního hlediska při měření krevního průtoku a/nebo metabolismu byly nalezeny konzistentní výsledky – změny jsou pozorovány v prefrontální kůře (OFC, DLPFC, DMPFC), v ACC (zejména subgenuální oblast), amygdale, strukturách bazálních ganglií a *thalamu* [59].

2.2 Imunologické mechanismy při depresi

Zánět je komplexní biologický proces jako odpověď imunitního systému na škodlivé faktory. Důsledkem zánětlivé reakce je eliminace původní příčiny poškození buněk a zahájení procesu opravy [62] Imunitní systém se klasicky dělí na 2 spolupracující části – vrozenou a adaptivní imunitu. První obrannou linií organismu zastupuje vrozený rychlý imunitní systém, který obsahuje myeloidní buňky (monocyty/makrofágy, dendritické buňky) a lymfoidní buňky

(přirozené zabíječe – NK buňky) s povrchovými receptory. Po setkání s poškozením nebo patogeny se tyto buňky aktivují a produkují cytokiny (interleukiny a/nebo chemokiny), které pak prostřednictvím chemotaxe přitahují další imunitní buňky [63]. Cytokiny představují skupinu malých heterogenních peptidů podílejících se na zánětu, proliferaci a diferenciaci buněk [64]. Adaptivní imunitní systém, zahrnující T a B lymfocyty, je schopný rozpoznat a zapamatovat si konkrétní patogeny. T buňky přímo ničí patogeny (T_{cyt}), podporují jiné imunitní buňky (T_h) nebo potlačují aktivitu ostatních lymfocytů, čímž zabraňují rozvoji autoimunitních onemocnění (T_{reg}) [62].

Zapojení periferního vrozeného a adaptivního imunitního systému bylo potvrzeno vědci v případě MDD [65]. Byla zjištěna obousměrná existence vazby mezi velkou depresivní poruchou a dysregulací zánětlivého procesu, který vede ke zvýšení náchylnosti k depresi [62, 63].

Psychologický a fyziologický stres v organismu vyvolává diferenciaci neutrofilů a nezralých prozánětlivých monocytů s povrchovým markerem $Ly6C^{hi}$, které rychle vstupují do tkání. V tkáních se pak tyto monocyty mohou vyvinout v makrofágy a dendritické buňky, a tím podporovat zánětlivé procesy pomocí produkce cytokinů. Na chronické patologii se podílí přetrvávající, tj. chronický zánět, k čemuž významně přispívá i stres [65]. Cytokiny v kontextu deprese ovlivňují neurotransmiterové systémy v mozku. Například, interleukin-1β (IL-1β), IL- 6 a tumor nekrotizující faktor-α (TNF-α) jsou schopny přejít přes hematoencefalickou bariéru a vyvolat neurozánět [64]. Rovnováha mezi prozánětlivými a protizánětlivými mechanismy v CNS je převážně určována mikrogliemi a astrocyty. Jednou z funkcí astrocytů je udržování integrity hematoencefalické bariéry a regulace průtoku krve [66]. Specializované imunitní buňky v mozku, které mají podíl 5-10 % ze všech mozkových buněk se nazývají mikroglie. Jsou rychle aktivovány v případě infekce nebo poranění mozku, a pak uvolňují prozánětlivé cytokiny. Tyto molekuly dále aktivují astrocyty, čímž přispívají k prodloužení zánětu, poškození neuronů, a tedy i k rozvoji depresivních příznaků [62, 66]. Jsou podobné makrofágům a jsou zcela nezávislé na imunitních buňkách mimo CNS. Nicméně, periferní imunitní buňky, rovněž jako cytokiny se mohou dostat do mozku například skrze „propustné“ nebo nemocí narušené oblasti hematoencefalické bariéry. Jinou možností je skrze nervovou dráhu přes receptory cytokinů nebo přes infiltraci imunitních buněk produkujících cytokiny v meningách nebo parenchymu mozku [63].

Při zkoumání imunitních procesů v kontextu MDD byly zjištěny zvýšené hladiny cirkulujících prozánětlivých cytokinů u depresivních pacientů, jako jsou IL-1β, IL-6 a TNF-α

[65]. Pak metaanalýza zahrnující 82 studií Köhlera a jeho kolegů z roku 2017 ukázala u pacientů s MDD zvýšené periferní hladiny IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, CCL2, TNF-α a solubilních receptorů IL-2 a TNF 2, zatímco hladiny IFN-γ byly snížené ve srovnání se zdravými kontrolami [67]. Proteiny akutní fáze jako je CRP jsou také zvýšené v krvi pacientů s velkou depresivní poruchou [63]. Dlouhodobá aktivace mikroglie může přispívat k chronickému zánětu, který je doprovázen trvalým uvolňováním prozánětlivých cytokinů [66].

2.3 Stres a deprese

Dosud nejvýznamnějším a nejkonzistentnějším zjištěním souvislosti u MDD je systém stresové odpovědi a jeho abnormality. Tento systém je složitý a víceúrovňový, přitom do značné míry závisí na zpětnovazebné regulaci [68]. Vhodná reakce na akutní stres, která je zásadní pro přežití v život ohrožujících situacích, je zajištěna paralelní aktivitou autonomního nervového systému (ANS) a osy HPA. Tyto procesy jsou řízeny nervovými okruhy v hypothalamu, mozkovém kmeni a předním mozku [65]. Při stresu dochází k potlačení subgenuální prefrontální kůry a aktivaci amygdaly, což stimuluje jak autonomní sympatickou osu, tak osu HPA. ANS rychle vylučuje epinefrin z nadledvin. Poté se krátce aktivuje osa HPA, začínající sekrecí CRF z hypothalamu, který spouští uvolňování ACTH z hypofýzy. ACTH pak stimuluje uvolňování kortizolu z nadledvinové kůry. Kortizol pomáhá udržovat homeostázu podporou glukoneogeneze, regulací imunitních reakcí a dalšími funkcemi. Osa HPA zahrnuje zpětnou vazbu prostřednictvím glukokortikoidních a mineralokortikoidních receptorů. Mineralkortikoidní receptory mají vyšší afinitu ke kortizolu a regulují normální stresové reakce, zatímco glukokortikoidní, které se vážou při vyšších koncentracích kortizolu, řídí těžký nebo dlouhodobý stres [68]. Kortizol působí na glukokortikoidové receptory, které se nacházejí v hypothalamu, hypofýze a prefrontální kůře. U pacientů s MDD je často pozorována snížená funkce těchto receptorů. To znamená, že tyto receptory nejsou schopny efektivně reagovat na kortizol, což může vést k hyperaktivitě HPA osy. Výsledkem je zvýšené a dlouhodobé uvolňování CRF a ACTH, což vede k chronicky zvýšeným hladinám kortizolu. V tomto případě antagonisté glukokortikoidových receptorů a inhibitory syntézy glukokortikoidů mohou být účinné při léčbě depresivních symptomů. Tyto léky mohou pomoci obnovit rovnováhu HPA osy a snížit negativní dopady chronického stresu na mozek [69].

V počáteční fázi chronického stresu dochází k nadměrné produkci kortizolu, což je běžné u pacientů s mírnou až středně těžkou depresí. Avšak při pokračujícím a dlouhodobém

stresu však může dojít k vyčerpání funkce nadledvin nebo ke zvýšené citlivosti na kortizol. Tento stav vede k poklesu hladin kortizolu, což je často pozorováno u pacientů s depresí rezistentní na léčbu (TRD). Jinak řečeno s progresí a prodlužováním deprese dochází k přechodu od hyperkortizolemie k hypokortizolemii [70].

Synaptická plasticita je zásadní v neuronální komunikaci a adaptaci mozku na různé podněty. Hyperaktivita HPA osy může způsobit neurotoxické poškození v oblastech mozku, jako je *hippocampus* a prefrontální kůra, což vede k atrofii neuronů a snížené neurogenezi. To může přispět k rozvoji a udržování depresivních symptomů [69, 71].

3. Genetické příčiny deprese

Depresivní porucha je komplexní multifaktoriální psychiatrická abnormalita, i když neexistuje dosud jasná koncepce vzniku tohoto onemocnění, je představeno několik hypotéz, z nichž však žádná není kompletní a nemůže vysvětlit přesnou patofyziologickou dráhu vedoucí k rozvinuti deprese. Přesto víme, že se řada různých škodlivých faktorů podílí na vzniku tohoto onemocnění [72]. Soubor enviromentálních, psychosociálních faktorů a také genetické predispozice i epigenetické modifikace tvoří etiologickou stránku deprese [64]. Studie z roku 2023, která se zabývala úlohou genetiky ve vývoji a farmakoterapii deprese, zdůraznila, že za poslední dobu bylo publikováno velké množství článků týkajících se fyziologických a farmakologických směrů v rámci této problematiky, ale mnohem menší množství publikací se zaměřovalo na genetický vliv deprese, což samozřejmě nelze podceňovat. Genetické faktory jsou považovány za významné pro náchylnost člověka k depresi, avšak pouze na tomto jednom kritériu je obtížné odhadnout přesné riziko vývoje depresivní poruchy. Kromě toho, genetické faktory rovněž řídí metabolismus léků, jejichž vzájemné působení může vést k vyšší odolnosti vůči farmakologickým látkám. Správné pochopení genetických aspektů deprese je zásadní pro tvorbu nových slibných léčiv a efektivních metod léčby poruchy [72].

Výše uvedené potenciální příčiny deprese ovlivňují nejen mozkové funkce, ale celé tělo, což je především díky vzájemnému působení periferie a centrálního nervového systému (CNS). Změny v expresi specifických genů souvisí tím pádem s imunitním systémem, neuroplasticitou mozku a regulací neurotransmiterů. Zásadní role je přisuzována stresu, jehož akutní a chronická přítomnost se může projevovat patofyziologickými procesy jak v mozku, tak i v celém těle. Tyto biologické procesy jsou zájmem studií, které se věnují analýze hladin genové exprese v postmortální mozkové tkáni a také ve vzorcích periferní krve u pacientů s velkou depresivní poruchou [73]. Navíc, jedná německá studie Thomasa Frodla a jeho kolegů, která se přímo zabývala neurozobrazovacím výzkumem MDD, zjistila, že vliv genů na mozek lze zkoumat pomocí zobrazovací genetiky s použitím fMRI, což umožňuje studovat souvislost mezi strukturálními a funkčními změnami v mozku a genetikou. Zkoumají se rozdíly v aktivaci mozku mezi lidmi, kteří mají různé varianty genů [74].

3.1 Dědičný obraz deprese

Hodnoty odhadované dědičnosti pro různé typy depresivních poruch se podle různých zdrojů mohou lišit a obvykle se uvádějí v rozmezí od 30 do 50 % [75]. V metaanalýze autora Sullivana a jeho kolegů z roku 2000 bylo zahrnuto jenom 6 kvalitních studií na dvojčatech pro posouzení dědičnosti velké depresivní poruchy a výsledky ukázaly odhad genetického vlivu na

37 % [76]. Ještě jedná obzvláště velká švédská studie S. Kennetha a jeho kolegů z roku 2006 zkoumala genetickou predispozici deprese u 42 161 dvojčat včetně 15 493 kompletních párů a odhadovaná predispozice činila 38 %. Kromě toho, zkoumání náchylnosti k depresím u různých pohlaví vykázalo signifikantní rozdíly, což u mužů tvoří 29 %, a u žen až 42 %. V tomto článku bylo zmíněno i to, že tyto rozdílné výsledky mohly být způsobeny větší genetickou variabilitou v náchylnosti k MDD u žen a že existují geny, které zvyšují pravděpodobnost výskytu velké deprese u žen, například geny zvyšující riziko deprese v reakci na proměnlivé hormonální prostředí během těhotenství a menstruačního cyklu. V případě mužského pohlaví by tyto výsledky mohly být objasněny tím, že u mužů má větší vliv prostředí na vznik depresivní poruchy a také pravděpodobně nejsou tak otevření v hlášení svých depresivních epizod jako ženy [77].

MDD má velkou fenotypovou heterogenitu. V porovnání s jinými psychickými onemocněními má vysokou míru prevalence, střední míru dědičnosti a výraznou polygenní povahu. Vysoká polygenita byla potvrzena studiemi, ve kterých bylo objeveno více než 100 genetických rizikových lokusů [75]. Nejaktuálnější informace udává studie X. Menga a jeho kolegů z roku 2024, ve které byla provedena multi-etnická celogenomová asociační studie (GWAS) a bylo objeveno 205 genů spojených s výskytem MDD [78]. Jedná se o typický případ dědičnosti, kdy lze identifikovat konkrétní změny v genech nebo chromozomech, jež jsou příčinou vzniku určitého onemocnění. Deprese však spadá do kategorií onemocnění, které jsou označované jako geneticky komplexní onemocnění. Ačkoliv má takovéto onemocnění genetický základ, neřídí se Mendelovými zákony dědičnosti, a proto se genetické změny na vzniku této afektivní poruchy podílejí jen částečně [79].

Dědičná složka velké depresivní poruchy se zjišťuje na základě studií u jednovaječných i dvojvaječných dvojčat, adoptovaných dětí a na základě výzkumů v rodinách. V případě monozygotních (jednovaječných) dvojčat dochází ke sdílení v podstatě identického genetického materiálu, takže jakékoli fenotypové rozdíly jsou způsobeny především vnějšími faktory. Naproti tomu dvojvaječná dvojčata mají genetický materiál výrazně odlišný (sdílí jenom polovinu genů). Zkoumání určitých faktorů obou těchto skupin a porovnání výsledků mezi sebou naznačuje významný vliv genů, když se například u jednovaječných dvojčat oproti dvojvaječným zjistí vysoká míra shody, a to je statistický ukazatel, jak se posuzuje dědičnost nemoci [72, 79]. V rodinných studiích bylo potvrzeno, že prevalence MDD mezi příbuznými prvního stupně je 2krát až 3krát vyšší (15 %) než je v obecné populaci (5,4 %), tyto studie však nezahrnují faktory prostředí. Adopční studie se zkoumají z pohledu toho, zda jsou rizikové faktory spojené biologicky nebo environmentálně, některé výzkumy u dětí s vysokým rizikem

unipolární depresivní poruchy vychovávaných ve zdravých rodinách poukazují na vyšší míru deprese ve srovnání s obecnou populací, což naznačuje existenci genetické složky v riziku deprese, zejména u nejtěžších forem [79].

3.2 Kandidátní geny deprese

V posledních letech rozsáhlé GWAS odhalily spojitost mezi depresivními poruchami a mnoha jednonukleotidovými polymorfismy (SNP). Klasický přístup GWAS analyzuje pouze přímé účinky jednotlivých SNP a nezohledňuje komplexní interakce mezi nimi [80]. Deprese je známá jako heterogenní porucha, která je ovlivněná velkým množstvím genů s převážně malou velikostí účinku, což odpovídá specifitě mnohým psychickým onemocněním, ale ve srovnání s bipolární poruchou a schizofrenií velká depresivní porucha má větší klinickou heterogenitu [81]. Interakce mezi těmito genetickými vlivy však zůstávají do značné míry neprozkoumané. Zároveň s tím role dříve běžných kandidátních genů, souvisejících s dopaminergním a serotonergním systémem a také s HPA osou v rozvoji depresivních poruch, byla zpochybněna nedávnými studiemi [80].

3.2.1 *SLC6A4*

Serotonin známý též jako 5-hydroxytryptamin je nezbytným neurotransmiterem, regulujícím náladu, spánek a mnoho dalších tělesných procesů. Serotonergní systém zahrnuje různé geny, které se podílejí na syntéze, transportu a metabolismu serotoninu. Variace v těchto genech mohou ovlivnit hladiny a funkci serotoninu. Důležité serotonergní geny jako *SLC6A4*, *HTR1A*, *HTR2A*, *TPH1* a *TPH2* jsou zapojené do rozvoje deprese [82].

Lidský gen *SLC6A4* (známý také jako *5-HTT*, *5-HTTLPR*, *SERT*) se nachází na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q11.1–17q12.6) a jako jediný kóduje přenašeč serotoninu (SERT nebo jinak 5-HTT). Tento transportní protein je umístěn v presynaptických neuronech a zúčastňuje se zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbiny. Polymorfismus 5- HTTLPR, který se nachází v promotorové oblasti tohoto genu, je předmětem mnoha výzkumu. Je tvořen dvěma variantami – inzerce 44. párů bází se označuje jako dlouhá (L) alela a delece 44. párů bází jako krátká (S) alela. Lidský genotyp pro tuto oblast se může vyskytovat ve třech různých kombinacích alel: dlouhá a krátká (LS), dlouhá a dlouhá (LL), krátká a krátká (SS). Několik studií zjistilo, že krátká alela S 5-HTTLPR má za následek nižší absorpci serotoninu a sníženou transkripci genu pro SERT, což samozřejmě vede ke snížení jeho produkce. Pro zvýšené riziko deprese nemusí být nutně přítomná výhradně homozygotní kombinace krátkých alel, stačí když člověk má heterozygotní genotyp, a tohle už může ovlivnit

závažnost onemocnění. Navzdory tomu existují studie, které tuto souvislost mezi polymorfismem 5-HTTLPR a depresí nepotvrdily [83, 84].

Výzkumnici z Kolumbie v roce 2023 naznačili, že patofyziologické procesy v serotonergním systému mohou způsobovat zvýšené riziko výskytu morfologických změn v mozku. Zatímco krátká alela (S) je spojována se zmenšením amygdaly a perigenuální přední cingulární kůry (pgACC), dlouhá alela (L) naopak souvisí se zmenšením objemu *hypothalamu* a zvětšením *thalamu* a *putamenu*. Výsledky spojené se změnou hmoty *hippocampu* nebyly konzistentní [83]. Ještě jeden zajímavý nález se objevil ve studii rizika psychiatrické morbidity a komorbidity ve spoji s polymorfismem téhož genu. Celkový počet účastníků, který činil 628 lidí, byl zhodnocen psychiatry, a na základě toho byla zjištěna významná náchylnost dvou komorbidních poruch: velké depresivní poruchy a agorafobie jakož i deprese a sociální fobie [84].

3.2.2 *BDNF*

Mozkový neurotrofický faktor (BDNF) je členem rodiny neurotrofinů, což jsou důležité signální molekuly v mozku. Tyto molekuly jsou zodpovědné za cílení axonů, neurogenezi, což je růst nových neuronů, také zajišťují jejich přežití a zrání synapsí během vývoje, podílí se i na synaptickou plasticitu v dospělosti (proces, který je nezbytný pro učení a paměť). BDNF je nejlépe charakterizovanou molekulou vědci ve své rodině, pokud jde o jeho roli v synaptické plasticitě a potenciální roli v patogenezi a léčbě mnoha psychiatrických onemocnění, jako je například deprese [85, 86].

BDNF gen se nachází na chromozomu 11, přesnější jeho lokalizace je 11p14.1, a kóduje stejnojmenný neurotrofní protein, jenž se významně exprimuje v CNS, konkrétně v mozkových oblastech, které jsou kritické pro regulaci nálady, včetně *hippocampu*, amygdaly, hypotalamu, neokortexu a *cerebella* [82, 87]. Bylo objeveno několik polymorfismů v tomto genu v souvislosti s MDD. Například, varianta rs908867 byla spojena s horším výkonem ve vizuálním učení, rychlosti zpracování informací a paměti. Klinické a neuroimagingové studie ukázaly, že tento polymorfismus je spojen s různými fenotypy, včetně suicidality, odpovědi na léčbu a atrofií mozku a hippocampu. Další varianta rs925946 byla rovněž spojena s patofyziologií MDD. Studie ukazují, že jednotlivci s touto variantou mohou mít zvýšené riziko rozvoje deprese a horší kognitivní funkce [82, 88].

Nejznámějším SNP je však rs6265 pod názvem Val66Met, který vede k záměně valinu za methionin na pozici 66, a bylo prokázáno spojení tohoto polymorfismu s rozvojem MDD. Přítomnost alely Met může tedy sloužit jako potenciální biomarker pravděpodobnosti vzniku

velké depresivní poruchy [86]. Variace Val66Met je spojena se sníženou expresí *BDNF*, což může následně vést k oslabené neuroplasticitě [89]. Neurozobrazovací studie ukázaly, že tento polymorfismus je spojen s menšími objemy hipokampu, parahippokampální oblasti a DLPFC u nositelů alely Val/Met ve srovnání s nositeli alely Val/Val, bez ohledu na přítomnost MDD [82].

Deprese je často spojována se sníženými hladinami proteinu BDNF. Bylo prokázáno, že antidepresiva mohou ovlivnit jeho hladiny a tím přispět k terapeutickým účinkům. Takové antidepresiva, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), například fluoxetin, a ketamin, zvyšují expresi neutrofického faktoru v mozku, zejména v *hippocampu* a prefrontální kůře. Tento nárůst mozkového faktoru BDNF podporuje synaptickou plasticitu, neurogenezi a celkově zlepšuje neuronální funkce, což může vést ke zmírnění depresivních symptomů. Kromě toho, účinky mohou přetrvávat i po ukončení léčby. Bylo také zjištěno, že úrovně mozkového neurotrofního proteinu v séru byly u pacientů s MDD dosud neléčených léky významně nižší ve srovnání se zdravými kontrolami [82, 89].

3.2.3 *COMT*

Katechol-O-methyltransferáza (COMT) je enzym, který hraje zásadní roli v metabolismu katecholaminů, jako jsou dopamin, epinefrin a norepinefrin. Tyto neurotransmitery jsou kritické pro mnoho fyziologických procesů, včetně regulace nálady, reakce na stres a vnímání bolesti. Enzym COMT tedy přispívá k jejich degradaci, a tím pomáhá udržovat homeostázu v CNS a dalších tkáních. Reguluje dopaminergní neurotransmisi v PFC a podílí se asi z 60 % na metabolické degradaci dopaminu [90, 91].

Gen *COMT* je umístěn na 22. chromozomu, v oblasti 22q11.1–11.2, která je zároveň oblastí zájmu pro několik psychiatrických poruch, a bylo celkem identifikováno více než 4000 SNP v tomto genu. Tento gen má dvě primární formy: rozpustnou formu, která je hojně zastoupena v periferních tkáních a membránově vázanou formu, která je převážně obsahována v mozku. Jedním z nejčastějších funkčních polymorfismů v *COMT* je změna guaninu (G) za adenin (A). Tato změna způsobuje záměnu aminokyseliny valinu (Val) za methionin (Met) v kodonu 108 u rozpustného COMT nebo v kodonu 158 u membránově vázaného COMT. Tato změna, nazývaná také Val108/158Met nebo rs4680, vede k výraznému snížení aktivity enzymu COMT 3krát až 4krát, a byla navržena jako varianta, která může zvyšovat náchylnost k MDD [92, 93]. Jedinci s genotypem Val/Val tedy vykazují vyšší enzymovou aktivitu ve srovnání s jedinci s genotypem Met/Met, přičemž heterozygoti (Val/Met) mají střední aktivitu.

Mnoho studií zkoumalo vztah mezi polymorfismem *COMT* Val158Met a MDD, ale výsledky jsou často nejednoznačné. Některé studie našly významnou souvislost, jiné ne. Tyto

rozdíly mohou být způsobeny různými velikostmi vzorků, typy použitých antidepresiv a metodologickými rozdíly. Zajímavým rozdílem je i etnicita. U evropských populací je alela Met často spojována s lepšími kognitivními funkcemi a nižším rizikem MDD, zatímco u východoasijských populací je s těmito výsledky spojována alela Val. Jedna provedená metaanalýza M. Wanga a kolegů z roku 2016 zahrnovala 17 studií s 2905 případy MDD a 2403 kontrolami. Výsledky ukázaly významnou souvislost mezi polymorfismem Val158Met a MDD, zvláště při zohlednění etnických rozdílů. V evropských vzorcích měli nositelé alely Val (Val/Val a Val/Met) vyšší pravděpodobnost MDD než nositelé Met/Met. Naopak ve východoasijských vzorcích byla alela Met častěji spojena s MDD [93].

Studie Y. Wanga a jeho kolegů z roku 2022, která studovala polymorfismy *COMT* u pacientů s TRD, zjistila, že polymorfismy rs4818 a rs4680 zvyšují riziko TRD. Bylo také zjištěno, že pacienti s GG genotypem rs4680 měli horší odpověď na léčbu SSRI, jako jsou paroxetin a fluvoxamin, ve srovnání s pacienty s genotypy AA nebo AG. Některé studie však nenalezly žádnou asociaci mezi SNP rs4680 a reakcí na antidepresiva [94].

3.2.4 Další geny spojené s depresí

NDUFAF3 je gen nacházející se na chromozómu 3 a kódující protein nezbytný pro sestavení mitochondriálního komplexu I (první a největší komplex v řetězci elektronového transportu v mitochondriích). Tento komplex je hlavním cílem léku metformin, který se používá k léčbě diabetu 2. typu. Výzkumy na modelových organismech ukazují, že metformin může pomáhat snižovat příznaky deprese a úzkosti. Nedávná studie z roku 2020 s více než 360 000 vzorky z UK Biobank také zjistila, že existuje spojitost mezi genem *NDUFAF3* a nestabilitou nálady. To naznačuje, že problémy s energetickou regulací mohou přispívat ke vzniku MDD [78, 95].

Dalším zajímavým genem je *MTHFR*, který se nachází na 1. chromozomu, kóduje enzym 5,10-methylenetetrahydrofolát reduktázu (MTHFR), který je zodpovědný za remethylaci homocysteinu na methionin. Methionin se pak mění na látku zvanou S- adenosylmethionin (SAM), která je důležitá pro syntézu serotoninu, norepinefrinu a dopaminu. U nosičů alely T polymorfismu C677T je aktivita tohoto enzymu snížena, což vede k vyšším hladinám homocysteinu a snížené dostupnosti SAM. To může narušit normální funkci neurotransmiterů a způsobit problémy například v limbicko-kortiko-striatálním okruhu, který je důležitý pro zpracování a regulaci emocí. Konkrétně bylo zjištěno, že tento polymorfismus ztenčuje tloušťku kůry v OFC, ACC a PCC [96].

PTGS2 nacházející se na 1. chromozomu se podílí na zánětlivých procesech a má významnou roli v patogenezi deprese. Tento gen kóduje enzym cyklooxygenázu-2 (COX-2),

která je zodpovědná za syntézu prostaglandinů — sloučenin, které hrají klíčovou roli v zánětech a bolestech. Zvýšená exprese *PTGS2* je spojena se zánětlivými procesy, které mohou ovlivňovat rozvoj depresivních stavů. V rámci výzkumu *PTGS2* se ukázal být jedním z klíčových genů spojených s depresí. Zvýšená aktivita *PTGS2* může být spojena s neurozáněty, které jsou spojeny se symptomy deprese. Identifikace PTGS2 jako biomarkeru deprese zdůrazňuje jeho potenciál jako cíle pro nové terapeutické strategie. Inhibitory COX-2, které snižují aktivitu PTGS2, mohou být zvažovány jako možné léky na léčbu deprese, zvláště u pacientů s výraznými zánětlivými procesy [97].

3.3 Epigenetika deprese

Epigenetické mechanismy fungují jako most mezi genetickými predispozicemi a environmentálními vlivy, což ovlivňuje náchylnost k depresi. Přibližně 60–70 % rizika deprese je způsobeno environmentálními faktory, a již oblastí epigenetiky. Epigenetické změny mohou být způsobeny takovými faktory jako je stres nebo nepříznivé životní události, vystavení toxinům, změny ve výživě a užívání drog, a tohle může přivést k trvalým změnám v genové expresi. Epigenetika je vědecká oblast zabývající se studiem změn genové exprese, které nejsou způsobeny změnami přímo v sekvenci DNA. Tyto změny jsou často reverzibilní a mohou být i dědičné. Hlavními mechanismy epigenetické regulace jsou metylace DNA a modifikace histonů, zejména acetylace a deacetylace histonů, ale také aktivita nekódujících ribonukleových kyselin (RNA) [98, 99].

Metylace DNA je epigenetický mechanismus, který zahrnuje přidání methylové skupiny (CH_3) na cytosinové báze DNA v kontextu CpG dinukleotidů, což jsou specifické sekvence „cytosin-fosfát-guaninu“ v DNA, kde C je následován G s fosfodiesterovou vazbou mezi nimi. Tento proces často vede k tlumení genové exprese, což znamená, že může ovlivnit, jak jsou geny zapínány nebo vypínány, aniž by se změnila samotná sekvence DNA [100].

Různé studie ukazují, že stres a trauma mohou způsobit epigenetické změny v genech spojených s depresí. Tyto změny mohou ovlivnit funkci mozku a vést k rozvoji depresivních příznaků. Jedním z genů, které byly identifikovány jako epigeneticky spojené s depresí, je *NR3C1*, který kóduje lidský glukokortikoidový receptor. Tento receptor je klíčovým regulátorem účinků kortizolu na periferní tkáně a negativní zpětné vazby v HPA ose. Metylace *NR3C1* byla spojena se stresem a depresí, ačkoliv výsledky studií týkající se směru této asociace jsou smíšené. Nejvíce konzistentní nálezy byly hypermethylace genů *BDNF* a *SLC6A4*. Nicméně, tyto výsledky nejsou vždy konzistentní, což zdůrazňuje potřebu dalších studií [100, 101].

Histony jsou proteiny, kolem kterých je DNA ovinuta, čímž tvoří strukturu zvanou nukleozom. Modifikace histonů, jako je acetylace a methylace, mohou ovlivnit strukturu chromatinu a tím i genovou expresi. Například acetylace histonů je často spojena s aktivací genů, zatímco methylace může vést k jejich potlačení [99]. Proces acetylace je řízen enzymy známými jako histon acetyltransferázy (HAT) a histon deacetylázy (HDAC). HAT zvyšují transkripční aktivitu, zatímco HDAC ji potlačují. V kontextu MDD zvýšená acetylace histonu byla pozorována v *nucleus accumbens* (regulace odměňování a motivace) u pacientů s MDD, přičemž se často uvádí zvýšená exprese HDAC2, což přispívá k hypoacetylaci v této oblasti [99, 102]. Inhibitory HDAC tím pádem představují potenciální terapeutickou možnost pro léčbu deprese, zvláště pro pacienty, kteří nereagují na tradiční antidepresiva. Nicméně jejich klinické použití je omezeno vedlejšími účinky, jako jsou trombocytopenie a neutropenie [98]

Nekódující RNA (ncRNA) také hrají významnou roli v regulaci genové exprese. Malé interferující RNA (siRNA) a mikroRNA (miRNA) mohou potlačovat genovou expresi post- transkripčně tím, že se vážou na cílové mRNA a zprostředkovávají jejich degradaci nebo blokují jejich translaci [99].

ZÁVĚR

Tato práce se zabývá potenciálními genetickými příčinami deprese, což je komplexní a multifaktoriální onemocnění, které postihuje miliony lidí po celém světě.

V první kapitole byla analyzována deprese z hlediska jejích typů, epidemiologie a diagnostiky. Bylo zjištěno, že deprese má různé formy a může se projevovat různými způsoby. Byly popsány podtypy velké depresivní poruchy (MDD), včetně jejich specifických symptomů. Epidemiologické studie ukazují na vysokou prevalenci deprese v populaci, přičemž se ukázalo, že deprese je jedním z hlavních příčin pracovní neschopnosti a invalidity. Diagnostika deprese je komplexní proces, který zahrnuje hodnocení symptomů a využití biomarkerů, které mohou pomoci při včasné identifikaci onemocnění. Dosavadní výzkum ukazuje, že pro MDD neexistuje jediný univerzální biomarker, a proto je nutné v této oblasti i nadále pokračovat v intenzivním výzkumu.

Druhá kapitola se věnovala neurobiologickým aspektům deprese, zejména neuroanatomii a imunologickým mechanismům. Bylo zjištěno, že deprese je spojena s anatomickými změnami v limbickém systému a prefrontální kůře, které hrají klíčovou roli v regulaci emocí a nálady. Dále byly popsané imunologické mechanismy a role zánětlivých procesů při rozvoji deprese. Stres se ukázal jako významný faktor, který může spouštět nebo zhoršovat depresivní symptomy prostřednictvím komplexních neurobiologických drah.

Třetí kapitola se zaměřila na genetické příčiny deprese, včetně dědičných aspektů a identifikace kandidátních genů. Bylo identifikováno několik důležitých genů, jako jsou *SLC6A4*, *BDNF* a *COMT*, které jsou spojeny s rizikem rozvoje deprese. Epigenetické studie ukazují, že vnější faktory, jako je stres a životní styl, mohou ovlivňovat genovou expresi a přispívat k náchylnosti k depresi. Interakce mezi geny a prostředím byly identifikovány jako zásadní pro pochopení komplexity této nemoci a její složité etiologie.

Navzdory pokrokům ve výzkumu zůstává mnoho otázek nevyřešených. Je potřeba soustředit nové výzkumy na epigenetické mechanismy a zkoumání dalších genů, které mohou významně přispívat k rozvoji depresivních poruch. Je důležité dále studovat neurobiologické mechanismy a pokračovat v hledání spolehlivých biomarkerů pro včasnou diagnostiku deprese. Objevení v těchto oblastech by mohlo vést k novým terapeutickým přístupům a zlepšení léčby.

POUŽITÁ LITERATURA

[1] LI, Z.; RUAN, M.; CHEN, J. a FANG, Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. Online. Neurosci Bull, vol. 37, no. 6, s. 863–880, 2021. Dostupné z: doi:10.1007/s12264-021-00638-3.

[2] CHAO, S. Overview of Depression. Online. Emerg Med Clin North Am, vol. 42, no. 1, s. 105–113, 2024. Dostupné z: doi:10.1016/j.emc.2023.06.013.

[3] NIMH. Depression. Online. 2024. Dostupné z: https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression. [cit. 2024-07-03].

[4] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Online. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. Dostupné z: https://ia800900.us.archive.org/0/items/info_munsha_DSM5/DSM-5.pdf. [cit. 2024-07-05].

[5] RUSH, A. J. The Varied Clinical Presentations of Major Depressive Disorder. Online. The Journal of Clinical Psychiatry, vol. 68, Suppl. 8, s. 4-10, 2007. Dostupné z: https://www.psychiatrist.com/read-pdf/22132/. [cit. 2024-07-05].

[6] AIT TAYEB, A. E. K.; POINSIGNON, V.; CHAPPELL, K.; BOULIGAND, J.; BECQUEMONT, L. a VERSTUYFT, C. Major Depressive Disorder and Oxidative Stress: A Review of Peripheral and Genetic Biomarkers According to Clinical Characteristics and Disease Stages. Online. Antioxidants, vol. 12, no. 4, s. 942, 2023. Dostupné z: doi:10.3390/antiox12040942.

[7] MONROE, S. M. a HARKNESS, K. L. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. Online. Annu Rev Clin Psychol, vol. 18, no. 1, s. 329–357, 2022. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440.

[8] SCHRAMM, E.; KLEIN, D. N.; ELSAESSER, M.; FURUKAWA, T. A. a DOMSCHKE, K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. Online. Lancet Psychiatry, vol. 7, no. 9, s. 801–812, 2020. Dostupné z: doi:10.1016/S2215-0366(20)30099-7.

[9] HSIAO, S.-H.; et al. Persistent Depressive Disorder-Related Effect of Sleep Disorder on the Highest Risk of Suicide in Taiwan, 2000–2015. Online. Int J Environ Res Public Health, vol. 19, no. 20, s. 13169, 2022. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph192013169.

[10] NAPPI, R. E.; et al. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder as Centrally Based Disorders. Online. Endocrines, vol. 3, no. 1, s. 127–138, 2022. Dostupné z: doi:10.3390/endocrines3010012.

[11] LIGUORI, F.; SARAIELLO, E. a CALELLA, P. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder's Impact on Quality of Life, and the Role of Physical Activity. Online. Medicina (B Aires), vol. 59, no. 11, s. 2044, 2023. Dostupné z: doi:10.3390/medicina59112044.

[12] CARY, E. a SIMPSON, P. Premenstrual disorders and PMDD - a review. Online. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, vol. 38, no. 1, s. 101858, 2024. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2023.101858.

[13] KIVLICHAN, A. E.; PRAECHT, A.; WANG, C. a GEORGE, T. P. Substance-Induced Mood Disorders: A Scoping Review. Online. Curr Addict Rep, vol. 11, no. 1, s. 1–18, 2024. Dostupné z: doi:10.1007/s40429-023-00533-z.

[14] REVADIGAR, N. a GUPTA, V. Substance-Induced Mood Disorders. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, updated 2022. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555887/. [cit. 2024-07-06].

[15] THERAVIVE. Depressive Disorder Due to Another Medical Condition DSM-5 293.83 (ICD-10-CM Multiple Codes). Online. 2024. Dostupné z:

https://www.theravive.com/therapedia/depressive-disorder-due-to-another-medical-condition-dsm--5-293.83-(icd--10--cm-multiple-codes). [cit. 2024-07-10].
[16] VAN LOO, H. M.; DE JONGE, P.; ROMEIJN, J.-W.; KESSLER, R. C. a SCHOEVERS, R. A. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. Online. BMC Med, vol. 10, no. 1, s. 156, 2012. Dostupné z: doi:10.1186/1741-7015-10-156.
[17] MOHAMED, A. E.; EL-LATIF, R. R. A.; YOUSSEF, A. M. a IBRAHIM, A. S. C-reactive protein and clinical subtypes of major depressive disorder at Zagazig University Hospitals. Online. Middle East Current Psychiatry, vol. 27, no. 1, s. 35, 2020. Dostupné z: doi:10.1186/s43045-020-00038-9.
[18] NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. Depression. Online. In: NIMH [Internet], updated 2023. Dostupné z: https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression. [cit. 2024-07-15].
[19] FONTE, A. a COUTINHO, B. Seasonal sensitivity and psychiatric morbidity: study about seasonal affective disorder. Online. BMC Psychiatry, vol. 21, no. 1, s. 317, 2021. Dostupné z: doi:10.1186/s12888-021-03313-z.
[20] MALHI, G. S. a MANN, J. J. Depression. Online. The Lancet, vol. 392, no. 10161, s. 2299–2312, 2018. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
[21] LIU, Q.; HE, H.; YANG, J.; FENG, X.; ZHAO, F. a LYU, J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. Online. J Psychiatr Res, vol. 126, s. 134–140, 2020. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychires.2019.08.002.
[22] ROTENSTEIN, L. S. et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students. Online. JAMA, vol. 316, no. 21, s. 2214, 2016. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2016.17324.
[23] AYANO, G. et al. Misdiagnosis, detection rate, and associated factors of severe psychiatric disorders in specialized psychiatry centers in Ethiopia. Online. Ann Gen Psychiatry, vol. 20, no. 1, s. 10, 2021. Dostupné z: doi:10.1186/s12991-021-00333-7.
[24] MAURER, D. M.; RAYMOND, T. J. a DAVIS, B. N. Depression: Screening and Diagnosis. Online. Am Fam Physician, vol. 98, no. 8, s. 508–515, 2018.
[25] VERDUIJN, J. et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. Online. BMC Med, vol. 15, no. 1, s. 215, 2017. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-017-0972-8.
[26] CHRISTENSEN, M. C.; WONG, C. M. J. a BAUNE, B. T. Symptoms of Major Depressive Disorder and Their Impact on Psychosocial Functioning in the Different Phases of the Disease: Do the Perspectives of Patients and Healthcare Providers Differ?. Online. Front Psychiatry, vol. 11, 2020. Dostupné z: doi:10.3389/fpsyt.2020.00280.
[27] CHEN, P. et al. Systematic reviews and meta-analyses on major depressive disorder: a bibliometric perspective. Online. Front Psychiatry, vol. 14, 2023. Dostupné z: doi:10.3389/fpsyt.2023.1136125.
[28] THOMBS, B. D. et al. The diagnostic accuracy of the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), Patient Health Questionnaire-8 (PHQ-8), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for detecting major depression: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. Online. Syst Rev, vol. 3, no. 1, s. 124, 2014. Dostupné z: doi:10.1186/2046-4053-3-124.
[29] TRAJKOVIĆ, G. et al. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: A meta-analysis over a period of 49 years. Online. Psychiatry Res, vol. 189, no. 1, s. 1–9, 2011. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychres.2010.12.007.
[30] DADKHAH, M.; JAFARZADEHGHAREHZIAADDIN, M.; MOLAEI, S.; AKBARI, M.; GHOLIZADEH, N. a FATHI, F. Major depressive disorder: Biomarkers and

biosensors. Online. Clinica Chimica Acta, vol. 547, s. 117437, 2023. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2023.117437.
[31] SCHMIDT, H. D.; SHELTON, R. C. a DUMAN, R. S. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. Online. Neuropsychopharmacology, vol. 36, no. 12, s. 2375–2394, 2011. Dostupné z: doi:10.1038/npp.2011.151.
[32] LOPRESTI, A. L.; MAKER, G. L.; HOOD, S. D. a DRUMMOND, P. D. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. Online. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, vol. 48, s. 102–111, 2014. Dostupné z: doi:10.1016/j.pnpbp.2013.09.017.
[33] BLACK, C. N.; BOT, M.; SCHEFFER, P. G.; CUIJPERS, P. a PENNINX, B. W. J. H. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. Online. Psychoneuroendocrinology, vol. 51, s. 164–175, 2015. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.025.
[34] KENNIS, M.; GERRITSEN, L.; VAN DALEN, M.; WILLIAMS, A.; CUIJPERS, P. a BOCKTING, C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Online. Mol Psychiatry, vol. 25, no. 2, s. 321–338, 2020. Dostupné z: doi:10.1038/s41380-019-0585-z.
[35] HU, S.; LI, X. a YANG, L. Effects of physical activity in child and adolescent depression and anxiety: role of inflammatory cytokines and stress-related peptide hormones. Online. Front Neurosci, vol. 17, 2023. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2023.1234409.
[36] BIRMAHER, B. Neuroendocrine Response to 5-Hydroxy-L-Tryptophan in Prepubertal Children at High Risk of Major Depressive Disorder. Online. Arch Gen Psychiatry, vol. 54, no. 12, s. 1113, 1997. Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.1997.01830240073010.
[37] LIMA-OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R. a BAGHAI, T. C. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. Online. The World Journal of Biological Psychiatry, vol. 19, no. 5, s. 349–359, 2018. Dostupné z: doi:10.1080/15622975.2017.1289240.
[38] ZHANG, F.; PENG, W.; SWEENEY, J. A.; JIA, Z. a GONG, Q. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. Online. CNS Neurosci Ther, vol. 24, no. 11, s. 994–1003, 2018. Dostupné z: doi:10.1111/cns.12835.
[39] KRISHNAN, V. a NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. Online. Nature, vol. 455, no. 7215, s. 894–902, 2008. Dostupné z: doi:10.1038/nature07455.
[40] O'CALLAGHAN, G. a STRINGARIS, A. Reward Processing in Adolescent Depression Across Neuroimaging Modalities. Online. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, vol. 47, no. 6, s. 535–541, 2019. Dostupné z: doi:10.1024/1422-4917/a000663.
[41] PALAZIDOU, E. The neurobiology of depression. Online. Br Med Bull, vol. 101, no. 1, s. 127–145, 2012. Dostupné z: doi:10.1093/bmb/lds004.
[42] OREL, M. a PROCHÁZKA, R. Vyšetření a výzkum mozku: pro psychology, pedagogy a další nelékařské obory. Praha: Grada, 2017. ISBN 978-80-247-5539-7.
[43] ROXO, M. R.; FRANCESCHINI, P. R.; ZUBARAN, C.; KLEBER, F. D. a SANDER, J. W. The Limbic System Conception and Its Historical Evolution. Online. The Scientific World JOURNAL, vol. 11, s. 2427–2440, 2011. Dostupné z: doi:10.1100/2011/157150.
[44] FILLEY, C. M. Neuroanatomy. In: Encyclopedia of the Human Brain. Elsevier, 2002, s. 403–422. Dostupné z: doi:10.1016/B0-12-227210-2/00237-5.
[45] CATANI, M.; DELL'ACQUA, F. a THIEBAUT DE SCHOTTEN, M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. Online. Neurosci Biobehav Rev, vol. 37, no. 8, s. 1724–1737, 2013. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.
[46] ČIHÁK, R. Anatomie 3. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 978-80-247-5636-3.

[47] BARHA, C. K.; NAGAMATSU, L. S. a LIU-AMBROSE, T. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. In: Elsevier, 2016, s. 53–68. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00004-5.
[48] TORRICO, T. J. a ABDIJADID, S. Neuroanatomy, Limbic System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, updated 2023. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538491/. [cit. 2024-07-05].
[49] MOINI, J.; AVGEROPOULOS, N. G. a SAMSAM, M. Anatomy and physiology. In: Epidemiology of Brain and Spinal Tumors. Elsevier, 2021, s. 3–40. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-821736-8.00002-9.
[50] MOINI, J.; LOGALBO, A. a SCHNELLMANN, J. G. Review of the central nervous system. In: Neuropsychopharmacology. Elsevier, 2023, s. 153–179. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-95974-2.00023-2.
[51] MOINI, J.; LOGALBO, A. a AHANGARI, R. Characteristics of the nervous system. In: Foundations of the Mind, Brain, and Behavioral Relationships. Elsevier, 2024, s. 71–94. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-95975-9.00018-4.
[52] HATHAWAY, W. R. a NEWTON, B. W. Neuroanatomy, Prefrontal Cortex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, updated 2023. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499919/. [cit. 2024-07-05].
[53] HIKA, B. a AL KHALILI, Y. Neuroanatomy, Prefrontal Association Cortex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, updated 2023. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545214/. [cit. 2024-07-05].
[54] CHAFEE, M. V. a HEILBRONNER, S. R. Prefrontal cortex. Online. Current Biology, vol. 32, no. 8, s. R346–R351, 2022. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2022.02.071.
[55] PIZZAGALLI, D. A. a ROBERTS, A. C. Prefrontal cortex and depression. Online. Neuropsychopharmacology, vol. 47, no. 1, s. 225–246, 2022. Dostupné z: doi:10.1038/s41386-021-01101-7.
[56] BANKS, S. J.; EDDY, K. T.; ANGSTADT, M.; NATHAN, P. J. a PHAN, K. L. Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. Online. Soc Cogn Affect Neurosci, vol. 2, no. 4, s. 303–312, 2007. Dostupné z: doi:10.1093/scan/nsm029.
[57] TAREN, A. A.; VENKATRAMAN, V. a HUETTEL, S. A. A Parallel Functional Topography between Medial and Lateral Prefrontal Cortex: Evidence and Implications for Cognitive Control. Online. The Journal of Neuroscience, vol. 31, no. 13, s. 5026–5031, 2011. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.5762-10.2011.
[58] VENKATRAMAN, V.; ROSATI, A. G.; TAREN, A. A. a HUETTEL, S. A. Resolving Response, Decision, and Strategic Control: Evidence for a Functional Topography in Dorsomedial Prefrontal Cortex. Online. The Journal of Neuroscience, vol. 29, no. 42, s. 13158–13164, 2009. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.2708-09.2009.
[59] KALTENBOECK, A. a HARMER, C. The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. Online. Brain Neurosci Adv, vol. 2, s. 239821281879926, 2018. Dostupné z: doi:10.1177/2398212818799269.
[60] OAKES, P.; LOUKAS, M.; OSKOUIAN, R. J. a TUBBS, R. S. The neuroanatomy of depression: A review. Online. Clinical Anatomy, vol. 30, no. 1, s. 44–49, 2017. Dostupné z: doi:10.1002/ca.22781.
[61] COSTAFREDA, S. G.; CHU, C.; ASHBURNER, J. a FU, C. H. Y. Prognostic and Diagnostic Potential of the Structural Neuroanatomy of Depression. Online. PLoS One, vol. 4, no. 7, s. e6353, 2009. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0006353.
[62] FRIES, G. R.; SALDANA, V. A.; FINNSTEIN, J. a REIN, T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. Online. Mol Psychiatry, vol. 28, no. 1, s. 284–297, 2023. Dostupné z: doi:10.1038/s41380-022-01806-1.

[63] BEUREL, E.; TOUPS, M. a NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Online. Neuron, vol. 107, no. 2, s. 234–256, 2020. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002.
[64] HARSANYI, S.; KUPCOVA, I.; DANISOVIC, L. a KLEIN, M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation?. Online. Int J Mol Sci, vol. 24, no. 1, s. 578, 2022. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24010578.
[65] DUDEK, K. A.; DION-ALBERT, L.; KAUFMANN, F. N.; TUCK, E.; LEBEL, M. a MENARD, C. Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. Online. European Journal of Neuroscience, vol. 53, no. 1, s. 183–221, 2021. Dostupné z: doi:10.1111/ejn.14547.
[66] PITSILLOU, E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. Online. Mol Biol Rep, vol. 47, no. 1, s. 753–770, 2020. Dostupné z: doi:10.1007/s11033-019-05129-3.
[67] KÖHLER, C. A. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Online. Acta Psychiatr Scand, vol. 135, no. 5, s. 373–387, 2017. Dostupné z: doi:10.1111/acps.12698.
[68] JURUENA, M. F.; BOCHAROVA, M.; AGUSTINI, B. a YOUNG, A. H. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. Online. J Affect Disord, vol. 233, s. 45–67, 2018. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2017.09.052.
[69] YANG, L. et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. Online. Curr Neuropharmacol, vol. 13, no. 4, s. 494–504, 2015. Dostupné z: doi:10.2174/1570159X1304150831150507.
[70] DE MENEZES GALVÃO, A. C. et al. Pathophysiology of Major Depression by Clinical Stages. Online. Front Psychol, vol. 12, 2021. Dostupné z: doi:10.3389/fpsyg.2021.641779.
[71] MÉNARD, C.; HODES, G. E. a RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. Online. Neuroscience, vol. 321, s. 138–162, 2016. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.053.
[72] ZIĘBA, A.; MATOSIUK, D. a KACZOR, A. A. The Role of Genetics in the Development and Pharmacotherapy of Depression and Its Impact on Drug Discovery. Online. Int J Mol Sci, vol. 24, no. 3, s. 2946, 2023. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24032946.
[73] MARIANI, N.; CATTANE, N.; PARIANTE, C. a CATTANEO, A. Gene expression studies in Depression development and treatment: an overview of the underlying molecular mechanisms and biological processes to identify biomarkers. Online. Transl Psychiatry, vol. 11, no. 1, s. 354, 2021. Dostupné z: doi:10.1038/s41398-021-01469-6.
[74] FRODL, T.; MÖLLER, H.-J. a MEISENZAHL, E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression?. Online. Acta Psychiatr Scand, vol. 118, no. 5, s. 363–372, 2008. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01225.x.
[75] KENDALL, K. M. et al. The genetic basis of major depression. Online. Psychol Med, vol. 51, no. 13, s. 2217–2230, 2021. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291721000441.
[76] SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C. a KENDLER, K. S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. Online. American Journal of Psychiatry, vol. 157, no. 10, s. 1552–1562, 2000. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
[77] KENDLER, K. S.; GATZ, M.; GARDNER, C. O. a PEDERSEN, N. L. A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. Online. American Journal of Psychiatry, vol. 163, no. 1, s. 109–114, 2006. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.163.1.109.

[78] MENG, X. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of major depression aids locus discovery, fine mapping, gene prioritization and causal inference. Online. Nat Genet, 2024. Dostupné z: doi:10.1038/s41588-023-01596-4.
[79] MITJANS, M. a ARIAS, B. The genetics of depression: What information can new methodologic approaches provide?. Online. Actas Esp Psiquiatr, vol. 40, no. 2, s. 70–83, 2012.
[80] GARVERT, L.; KIRCHNER, K.; GRABE, H. J. a VAN DER AUWERA, S. Genome-wide gene-gene interaction of the 5-HTTLPR promoter polymorphism emphasizes the important role of neuroplasticity in depression. Online. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, vol. 119, s. 110614, 2022. Dostupné z: doi:10.1016/j.pnpbp.2022.110614.
[81] CRADDOCK, N. a FORTY, L. Genetics of affective (mood) disorders. Online. European Journal of Human Genetics, vol. 14, no. 6, s. 660–668, 2006. Dostupné z: doi:10.1038/sj.ejhg.5201549.
[82] JINDAL, M. et al. Neuroimaging Genomics a Predictor of Major Depressive Disorder (MDD). Online. Mol Neurobiol, vol. 61, no. 6, s. 3427–3440, 2024. Dostupné z: doi:10.1007/s12035-023-03775-0.
[83] LÓPEZ-ECHEVERRI, Y. P.; CARDONA-LONDOÑO, K. J.; GARCIA-AGUIRRE, J. F. a ORREGO-CARDOZO, M. Effects of serotonin transporter and receptor polymorphisms on depression. Online. Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed.), vol. 52, no. 2, s. 130–138, 2023. Dostupné z: doi:10.1016/j.rcpeng.2021.07.003.
[84] MIOZZO, R.; EATON, W. W.; JOSEPH BIENVENU, O.; SAMUELS, J. a NESTADT, G. The serotonin transporter gene polymorphism (SLC6A4) and risk for psychiatric morbidity and comorbidity in the Baltimore ECA follow-up study. Online. Compr Psychiatry, vol. 102, s. 152199, 2020. Dostupné z: doi:10.1016/j.comppsych.2020.152199.
[85] SCHOSSER, A. et al. BDNF gene polymorphisms predicting treatment response to CBT-based rehabilitation of depression. Online. European Neuropsychopharmacology, vol. 58, s. 103–108, 2022. Dostupné z: doi:10.1016/j.euroneuro.2022.03.005.
[86] CORREIA, A. S.; CARDOSO, A. a VALE, N. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. Online. Pharmaceutics, vol. 15, no. 8, s. 2081, 2023. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics15082081.
[87] ZHAO, M. et al. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. Online. J Affect Disord, vol. 227, s. 226–235, 2018. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2017.10.024.
[88] JANUAR, V.; ANCELIN, M.-L.; RITCHIE, K.; SAFFERY, R. a RYAN, J. BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression. Online. Transl Psychiatry, vol. 5, no. 8, s. e619–e619, 2015. Dostupné z: doi:10.1038/tp.2015.114.
[89] YANG, T. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. Online. Front Cell Neurosci, vol. 14, 2020. Dostupné z: doi:10.3389/fncel.2020.00082.
[90] ANTYPA, N.; DRAGO, A. a SERRETTI, A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. Online. Neurosci Biobehav Rev, vol. 37, no. 8, s. 1597–1610, 2013. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2013.06.006.
[91] LIN, C.-H.; et al. Depression and Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with pain in Parkinson's disease. Online. Sci Rep, vol. 7, no. 1, s. 6306, 2017. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-06782-z.

[92] TANG, Z.; ZHANG, S.; GUO, D. a WANG, H. Association between COMT gene Val108/158Met and antidepressive treatment response: A meta-analysis. Online. Gene, vol. 734, s. 144333, 2020. Dostupné z: doi:10.1016/j.gene.2020.144333.
[93] WANG, M.; MA, Y.; YUAN, W.; SU, K. a LI, M. D. Meta-Analysis of the COMT Val158Met Polymorphism in Major Depressive Disorder: Effect of Ethnicity. Online. Journal of Neuroimmune Pharmacology, vol. 11, no. 3, s. 434–445, 2016. Dostupné z: doi:10.1007/s11481-016-9651-3.
[94] WANG, Y.; et al. Polymorphisms of COMT and CREB1 are associated with treatment-resistant depression in a Chinese Han population. Online. J Neural Transm, vol. 129, no. 1, s. 85–93, 2022. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-021-02415-y.
[95] HIRST, J. Mitochondrial Complex I. Online. Annu Rev Biochem, vol. 82, no. 1, s. 551–575, 2013. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-biochem-070511-103700.
[96] LI, Z.; et al. Roles of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphisms in First-Episode, Drug-Naive Adult Patients With Depression. Online. Front Psychiatry, vol. 11, 2020. Dostupné z: doi:10.3389/fpsyt.2020.531959.
[97] KONG, X.; et al. Screening and identification of key biomarkers of depression using bioinformatics. Online. Sci Rep, vol. 13, no. 1, s. 4180, 2023. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-023-31413-1.
[98] PARK, H.-S.; KIM, J.; AHN, S. H. a RYU, H.-Y. Epigenetic Targeting of Histone Deacetylases in Diagnostics and Treatment of Depression. Online. Int J Mol Sci, vol. 22, no. 10, s. 5398, 2021. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22105398.
[99] YUAN, M.; et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. Online. Signal Transduct Target Ther, vol. 8, no. 1, s. 309, 2023. Dostupné z: doi:10.1038/s41392-023-01519-z.
[100] BAKUSIC, J.; VRIEZE, E.; GHOSH, M.; BEKAERT, B.; CLAES, S. a GODDERIS, L. Increased methylation of NR3C1 and SLC6A4 is associated with blunted cortisol reactivity to stress in major depression. Online. Neurobiol Stress, vol. 13, s. 100272, 2020. Dostupné z: doi:10.1016/j.ynstr.2020.100272.
[101] PARK, C.; et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. Online. Neurosci Biobehav Rev, vol. 102, s. 139–152, 2019. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.010.
[102] PENNER-GOEKE, S. a BINDER, E. B. Epigenetics and depression. Online. Dialogues Clin Neurosci, vol. 21, no. 4, s. 397–405, 2019. Dostupné z: doi:10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder.