



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات  
بهداشتی دامانی کرمان

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسمهای ژنتیکی N363S و Bcll گیرنده های گلوکوکورتیکوئید و  
میزان پاسخ دهی به داروی فلوکستین در بیماران افسرده ایرانی

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

توسط

هستی نورایی

اساتید راهنما:

دکتر نگار فیروز آبادی

دکتر علی ماندگاری

استاد مشاور:

دکتر کامیار زمردیان

تیر ۱۳۹۶





**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

In Partial Fulfillment of the Requirements for Degree MSc

**Title:**

**Glucocorticoid Receptor Genetic Variants and response to Fluoxetine in major depressive disorder**

**By:**

**Hasti Nouraei**

**Supervisors:**

**Ali Mandegary**

**Negar Firouzabadi**

**Advisor:**

**Kambiz zomorrodian**

**Year:**

**2017**



بررسی ارتباط بین پلی مورفیسمهای ژنتیکی گیرنده های گلوکوکورتیکوئید و میزان پاسخ دهی به

## داروی فلوکستین در بیماران افسرده ایرانی

هستی نورایی<sup>۱</sup>، دکتر نگار فیروز آبادی<sup>۲</sup>، علی ماندگاری<sup>۱</sup>، دکتر کامیار زمردیان<sup>۳</sup>، دکتر احسان بهرامعلی<sup>۴</sup>، محمدرضا

هوشنگی<sup>۲</sup>، سهام انصاری<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

<sup>۲</sup> گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

<sup>۳</sup> گروه قارچ و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

<sup>۴</sup> گروه مرکز تحقیقات بیماری غیر قابل سرایت، دانشکده علوم پزشکی فسا.

مقدمه: یکی از یافته های بالینی در افسردگی بیش فعالی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز میباشد. این محور با گیرنده های گلوکوکورتیکوئید در ارتباطند. بنابراین واریانت های ژنتیکی در این گیرنده ها ممکن است بر روی نتایج درمان افسردگی اثر داشته باشد. هدف این مطالعه بررسی بین عملکرد ۳ پلی مورفیسم ژنی (rs41423247, rs6195 and rs6189/rs6190) در گیرنده های گلوکوکورتیکوئید و پاسخ به داروی فلوکستین در گروه بیماران افسرده می باشد.

روش کار: مطالعه بر روی یک گروه ۱۰۰ نفری از افراد افسرده که دوره درمانی ۶ هفته ای با فلوکستین داشته اند صورت گرفته است. بر اساس معیار Hamilton اگر ۵۰ درصد علائم در بیماران کاهش یافته بود به معنی پاسخ دهی به دارو در نظر گرفته می شد. پلی مورفیسم های (rs41423247, rs6195 rs6189/rs6190) در DNA استخراج شده، به روش PCR-RFLP شناسایی شدند.

نتایج: نتایج حتی که حاملین CG و GG در پلی مورفیسم rs41423247 نسبت به حاملین CC پاسخ دهی بهتری به درمان با فلوکستین دارند. (P=0.008, OR=3.3, 95%CI= 1.35-8.07). و همچنین ال G در rs41423247 ارتباط معناداری با پاسخ به فلوکستین دارد. (P=0.032, OR=2.2, 95%CI= 1.09-4.44).

بحث: در این مطالعه ارتباط معناداری بین ژنوتیپ ها و الل های rs6195, rs6189/rs6190 با پاسخ به دارو دیده نشد. به ترتیب (P=0.213, 0.99) براساس پلی مورفیسم rs41423247 میتواند به عنوان عامل پیش بینی کننده برای پاسخ بهتر به فلوکستین در نظر گرفته شود و نتایج ما نظریه این که واریانت های گیرنده های گلوکوکورتیکوئید در پاسخ به ضد افسردگی ها نقش دارند را حمایت میکند.

کلمات کلیدی: اختلال افسردگی ماژور؛ گیرنده های گلوکوکورتیکوئید؛ پلی مورفیسم ژنتیکی؛ فلوکستین؛

فارماکوژنتیک

## Abstract

Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary (HPA) axis is one of the main clinical findings in depression. HPA axis is interrelated with glucocorticoid signaling via glucocorticoid receptors (GCRs). Thus, functional genetic variants on GCRs might influence therapeutic outcomes in depression.

The aim of the present study was to investigate the association between three functional polymorphisms (rs41423247, rs6195 and rs6189/rs6190) on GCR and response to fluoxetine in a group of depressed patients.

One hundred newly diagnosed patients completed 6 weeks of fluoxetine treatment. Response to treatment was defined as a 50% decrease in Hamilton Rating Scale for depression (HRSD). Variants of rs41423247, rs6195 and rs6189/rs6190 polymorphisms were determined in extracted DNAs using PCR-RFLP method.

Regarding rs41423247 polymorphism, carriers of CG and GG genotype responded significantly better to fluoxetine comparing with CC carriers ( $P=0.008$ ,  $OR=3.3$ ,  $95\%CI=1.35-8.07$ ). Moreover, the G allele of rs41423247 polymorphism was strongly associated with response to fluoxetine ( $P=0.032$ ,  $OR=2.2$ ,  $95\%CI=1.09-4.44$ ). There was no significant association between different genotypes and alleles of rs6195, rs6189/rs6190 variants and response to fluoxetine ( $P=0.213$  and  $0.99$  respectively).

In conclusion, rs41423247 polymorphism might be a predictor for better response to fluoxetine. Our findings support the idea that some variants of the GCR might contribute to inter individual variability of response to antidepressants.

Keywords: Fluoxetine, Depression, Genetic polymorphism, Glucocorticoids