

## Białko S100B jako potencjalny marker w zaburzeniach afektywnych

### The role of S100B protein as a potential marker in affective disorders

Aleksandra Rajewska-Rager<sup>1</sup>, Magdalena Pawlaczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe Psychiatryczne, Katedra Psychiatrii UM w Poznaniu

#### Summary

**Introduction.** Both recurrent depressive disorders and affective bipolar disorders are characterized by the changes in glial tissue. S100B protein is a calcium-binding molecule, mainly secreted by glial cells, which, depending on its concentration, has a trophic or toxic effect on neuronal cells. In the recent years, due to the postulated glial hypothesis of affective disorders and the ideas concerning brain neuroplasticity, there has been a growing interest in S100B protein and its role in affective disorders.

**Aim and method.** The aim of this study was to review the available subject literature from the recent years. This article presents a review of studies from the last years based on the literature available in PubMed/MEDLINE database.

**Conclusions.** In the previous studies conducted in patients with mood disorders it has been shown that the increased S100B protein serum level occurs both in patients with depression and with mania compared to the patients from control group. The studies were mainly conducted on adult population; there are no studies on children and adolescents with bipolar affective disorder so far. The majority of studies indicated the more important association between the increased S100B protein levels and the occurrence of a depressive episode as well as the regulation of S100B protein level during the effective pharmacological treatment, which can be a potential marker of the efficacy of treatment.

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna dwubiegunowa, białko S100B, hipoteza glejowa

**Key words:** bipolar affective disorder, S100B protein, glial hypothesis

## Wstęp

Białko S100B jest cząsteczką wiążącą wapń o masie 10 kDa, należąca do rodziny kwaśnych białek S100. Występuje w cytoplazmie komórek wyściółki spłotu naczyńiówkowego astro- i oligodendrocytów, z których jest aktywnie uwalnianie [1]. Bierze ono udział w regulacji metabolizmu komórek centralnego układu nerwowego, ich proliferacji oraz w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnałów [2]. Poziom białka S100B w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym uznawany jest za wskaźnik aktywacji komórek glejowych [3], stąd badanie stężenia S100B w surowicy krwi wykorzystuje się w neurologii jako jeden z markerów biochemicznych przydatnych do oceny rozległości i przebiegu udaru niedokrwienego mózgu [4]. Rosnące w ostatnich latach zainteresowanie tym białkiem w odniesieniu do chorób psychicznych związane jest z jego właściwościami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Gen kodujący białko S100B u ludzi zlokalizowany jest na chromosomie 21q22.3 [5]. Ten region wskazuje się również jako odgrywający istotną rolę w chorobie afektywnej dwubiegunowej [6, 7]. Co interesujące, wpływ białka S100B na tkankę mózgową różni się w zależności od jego koncentracji w OUN. W stężeniach nanomolarnych pobudza ono wzrost i różnicowanie neuronów i astrocytów, zmniejszając uszkodzenia wywołane stresem, w stężeniach mikromolarnych działa jednak niekorzystnie, stymulując apoptozę neuronów, produkcję czynników prozapalnych oraz wydzielanie czynnika martwicy guza TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa) przez komórki mikrogleju [8, 9]. Schroeter i wsp. potwierdzili badaniami *in vivo* hipotezę zakładającą udział w zaburzeniach afektywnych procesów patologicznych zachodzących w komórkach glejowych [10]. W przeprowadzonym badaniu oceniali stężenia neuronospecyficznej enolazy (neuron specific enolase – NSE) oraz białka S100B w surowicy krwi u 10 pacjentów z depresją i 10 osób z grupy kontrolnej. Wykazali istotnie statystycznie większe stężenia białka S100B u osób z grupy kontrolnej, natomiast wartości NSE nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Autorzy przeprowadzili również metaanalizę, w której uwzględnili wszystkie dotychczasowe dostępne badania nad białkiem S100B u osób z zaburzeniami nastroju ( $n = 193$ ). Wśród analizowanej grupy 86 pacjentów miało rozpoznanie epizodu depresji, 63 pacjentów – epizodu manii, a 44 osoby były w wyrównanym nastroju; w metaanalizie uwzględniono również 132 osoby z grupy kontrolnej. Wyniki wykazały podwyższone stężenia białka S100B w surowicy krwi pacjentów chorujących na zaburzenia afektywne (zarówno w epizodzie depresji, jak i manii) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Zaobserwowano również, że stężenie białka S100B w surowicy było mniejsze w przypadku skutecznej farmakoterapii.

## Zaburzenia glejowe w chorobie afektywnej

Według doniesień ostatnich lat zaburzenia afektywne, obejmujące zaburzenia depresyjne nawracające oraz zaburzenia afektywne dwubiegunowe, charakteryzują się zmianami patologicznymi w tkance glejowej [11]. Komórki glejowe niezbędne są do prawidłowego funkcjonowania synaps i wspomagają pracę neuronów. Dzielą się na dwie klasy: makroglej i mikroglej. Do makrogleju należą astrocyty, oligodendrocyty

i komórki Schwanna. Mikroglej natomiast jest składnikiem układu odpornościowego i odgrywa kluczową rolę w neuroinfekcjach, jego funkcją jest m.in. usuwanie produktów rozpadu tkanki nerwowej, ognisk martwiczych. Liczne badania wykazały, iż w okolicach kory czołowej u osób z depresją lub chorobą afektywną dwubiegunową występuje zmniejszona ilość komórek glejowych w porównaniu z osobami bez zaburzeń nastroju [12–14]. Te deficyty komórek glejowych mogą być skutkiem zaburzonej gliogenezy uwarunkowanej czynnikami, które osłabiają proliferację komórek glejowych. Wśród czynników mogących wpływać na proliferację komórek glejowych mogą być hormony związane ze stresem czy neuroprzekazniki, takie jak np. glutaminian. Komórki glejowe poprzez rolę, jaką odgrywają w metabolizmie neuronów oraz kontroli uwalniania neuroprzekazników, w sytuacji istotnego zakłócenia ich funkcji (np. zmniejszenia ich liczby lub zmian w morfologii), mogą stać się czynnikiem etiologicznym wystąpienia objawów depresji. Występowanie predyspozycji genetycznej, jak i obecność specyficznych czynników środowiskowych (np. stres), może prowadzić początkowo do patologii komórek glejowych, a w miarę postępu choroby do zaburzeń w funkcjonowaniu neuronów [15]. Hipoteza glejowa została potwierdzona w przeprowadzonych post mortem badaniach histopatologicznych, które wykazały obniżoną gęstość komórek glejowych w przedczołowych regionach mózgowia u osób z zaburzeniami nastroju [16, 17]. Zmiany te dotyczyły głównie astrocytów i oligodendrocytów. Badania na modelach zwierzęcych wykazały pierwotny charakter zmian w tkance glejowej [18]. Co więcej, udowodniono, że leki przeciwdepresyjne przeciwdziałają redukcji komórek astrogleju, a dalsze prace wykazały, że zmiany zachodzące w komórkach mózgowia w zaburzeniach afektywnych są dynamiczne [19]. W badaniu Polyakova i wsp. wzięto pod uwagę potencjalne wykładniki plastyczności mózgu, czynności neurogleju i neuronów, oceniając czynnik neurotropowy (BDNF), białko S100B oraz NSE. W badaniu wzięło udział 27 osób z rozpoznaniem tzw. małej depresji (minor depression) oraz 82 osoby z grupy kontrolnej. W odniesieniu do białka S100B wykazano istotne statystycznie wyższe jego stężenia w grupie mężczyzn z objawami depresji w porównaniu z mężczyznami z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do innych badanych czynników: BDNF oraz NSE. Nie wykazano też korelacji pomiędzy stężeniem S100B we krwi a wiekiem u osób z objawami depresji, choć zaobserwowano dodatnią korelację między białkiem S100B a wiekiem u osób zdrowych [20]. Redukcja gęstości i liczby komórek glejowych ma miejsce we wczesnym okresie zaburzeń depresyjnych, natomiast wraz z postępem choroby pojawiają się zmiany w komórkach nerwowych. W innych badaniach wykazano istotne różnice w przebiegu zmian w komórkach mózgowia w zależności od wieku pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [21]. Redukcja komórek glejowych jest obserwowana zwłaszcza wśród młodszych grup chorych, zaś zmiany neuronalne wśród starszych chorych, ze średnią wieku powyżej 60 lat, co może wskazywać na różnice w patogenezie zaburzeń depresyjnych w zależności od wieku. Metaanaliza badań in vivo poziomu białka S100B w surowicy krwi 174 chorych na zaburzenia afektywne oraz 102 osób z grupy kontrolnej wykazała istotne różnice pomiędzy grupami młodszych i starszych osób dorosłych ze stwierdzonymi zaburzeniami afektywnymi [22]. Wśród starszych chorych poziom S100B był znacząco wyższy w porównaniu

z grupą młodszych pacjentów, wykazano również, że w obu grupach poziomy te były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast wpływu czasu trwania choroby ani wieku zachorowania na wartości poziomu białka S100B w surowicy krwi. Warto zaznaczyć, że zmiany jego poziomu związane z fizjologicznymi procesami starzenia zostały uwzględnione podczas porównania grupy badanej z grupą kontrolną. W dyskusji autorzy badania podkreślili potrzebę prowadzenia dalszych badań poziomu S100B w surowicy chorych w różnym wieku w celu ustalenia przyczyny opisywanych wyżej różnic.

### **S100B jako marker w zaburzeniach afektywnych**

Białko S100B, jako cząsteczka aktywnie uwalniana przez oligodendrocyty i astrocyty, zostało uznane za użyteczny biomarker zmian w tkance glejowej, łatwo oznaczalny w surowicy krwi ludzkiej. Metaanaliza Schroetera i wsp. z 2013 roku wykazała wyższe stężenia tego białka w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym zarówno wśród pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, jak i wśród pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z osobami z grup kontrolnych. Różnice były szczególnie wyraźne w przypadku ostrych epizodów depresyjnych oraz maniakalnych [2]. Kolejnych dowodów na możliwą rolę białka S100B w patogenie zaburzeń afektywnych dostarczyła przeprowadzona rok później metaanaliza Schroetera i wsp. dotycząca ekspresji genu *S100B*, która potwierdziła podwyższoną ekspresję tego genu w hipokampie u osób chorych na zaburzenia afektywne dwubiegunowe [23]. W pracy Roche i wsp. postulowano z kolei, że warianty genu białka S100B mogą predysponować do występowania choroby afektywnej dwubiegunowej z objawami psychotycznymi [24]. W innym badaniu Yang i wsp. oceniali polimorfizm genu *S100B* u pacjentów chorujących na MDD ( $n = 150$ ) w porównaniu z grupą kontrolną ( $n = 150$ ) w populacji chińskiej, nie wykazując jednak asocjacji pomiędzy polimorfizmem genu *S100B* a depresją u badanych pacjentów. Jednakże autorzy zaobserwowali występujące różnice w genotypach S100B pomiędzy pierwszym i kolejnymi epizodami depresji [25].

Warto podkreślić, że podwyższone stężenia białka S100B nie są specyficzne jedynie dla zaburzeń afektywnych. W metaanalizie 19 prac, uwzględniającej 420 chorych na schizofrenię, 173 osoby z zaburzeniami afektywnymi oraz 577 osób z grupy kontrolnej, wykazano istotny wzrost poziomu S100B zarówno u chorych na schizofrenię, jak i na zaburzenia afektywne [26]. Podkreślano jednak, że ocena stężenia białka S100B w surowicy nie pozwalała na uznanie tego białka za marker umożliwiający różnicowanie pomiędzy schizofrenią a zaburzeniami afektywnymi. Pozwalała natomiast na różnicowanie pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi a zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, ze względu na istotnie wyższy poziom S100B wśród osób z epizodem depresji w porównaniu z osobami z występującym epizodem manii. Wyniki prac Schroetera i wsp. potwierdziły hipotezę patologii tkanki glejowej w zaburzeniach depresyjnych, ponieważ w surowicy chorych wykazano podwyższone stężenie białka S100B przy równoczesnym prawidłowym poziomie NSE [2, 10]. Wydaje się, że w przypadku zaburzeń depresyjnych wzrost poziomu S100B jest skutkiem sekrecji tego białka

przez komórki gleju, a nie wynikiem strukturalnego uszkodzenia tkanki mózgowej. Nadal jednak otwarte pozostaje pytanie, czy wzrost poziomu S100B w surowicy jest również skutkiem uszkodzenia bariery krew–mózg, której istotny komponent stanowią astrocyty [27, 28]. W niedawno przeprowadzonym badaniu Schmidta i wsp. oceniano stężenia NSE i S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z rozpoznanym epizodem depresji ( $n = 31$ ) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ( $n = 32$ ) metodą elektrochemiluminescencji (electrochemiluminescence immunoassays – ECLIA). Wyniki wykazały różnice pomiędzy badanymi grupami w zakresie wyższych wartości NSE u osób z depresją w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, natomiast nie stwierdzono takich różnic w zakresie poziomów białka S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym pomiędzy analizowanymi grupami [29].

Na poziom białka S100B w surowicy chorych z zaburzeniami depresyjnymi wpływać mogą również inne czynniki, takie jak płeć oraz liczba dotychczasowych epizodów depresyjnych. W badaniu Yanga i wsp. u pacjentów z depresją ( $n = 54$ ) wykazano wyższe stężenia S100B we krwi niż u osób z grupy kontrolnej ( $n = 35$ ). Co więcej, zaobserwowano wyższe jego wartości u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz dodatnią zależność pomiędzy wyższymi stężeniami S100B we krwi a ilością przeżytych epizodów depresji oraz obciążeniem rodzinnym. Autorzy podkreślili jednak, że z powodu braku większej liczby badań na ten temat nie można obecnie definitywnie potwierdzić istnienia zależności pomiędzy wyższymi stężeniami S100B a nawracającymi epizodami depresji [30]. W badaniu Dietrich i wsp. oznaczono natomiast stężenie białka S100B w surowicy pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w stanie remisji oraz zbadano u nich amplitudę komponent N2 i P3 potencjałów wywołanych zdarzeniem (event-related potentials) [31]. Grupa pacjentów z podwyższonym poziomem S100B w surowicy prezentowała prawidłową amplitudę potencjałów wywołanych, podczas gdy grupa z normalnym poziomem S100B wykazała obniżoną amplitudę potencjałów N2 i P3. Sugerować to może upośledzenie procesów związanych ze skupianiem uwagi w grupie pacjentów z niepodwyższonym poziomem białka S100B. Autorzy pracy zwrócili uwagę na potrzebę kontynuacji badań w celu ustalenia wpływu podwyższonego poziomu S100B na przywracanie prawidłowych procesów poznawczych u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Badania Zhang i wsp. u pacjentów z nawracającą depresją wykazały związek pomiędzy poziomem S100B we krwi a procesami pamięci. Autorzy postulowali neuroprotektyny wpływ umiarkowanie podwyższonego S100B w surowicy w zaburzeniach afektywnych [32]. Ograniczeniem powyższego badania była jednak mała ilość badanych pacjentów. Interesująca wydaje się również analiza interakcji nadmiernej ekspresji białka S100B i przewlekłego stresu psychospołecznego występującego w okresie dojrzewania i późniejszy wpływ na emocje, zachowanie i neurogenezę u osób dorosłych. Praca Buscherta i wsp. z 2013 roku sugeruje, iż podwyższony poziom białka S100B może zwiększać wrażliwość na bodźce środowiskowe u młodych osób w okresie dojrzewania, co następnie może wiązać się z występowaniem określonych fenotypów behawioralnych, jak i zmian neuronalnych w dorosłości. Może to prowadzić zarówno do większego ryzyka występowania zaburzeń psychicznych w obecności negatywnych bodźców środowiskowych, jak i mieć wpływ na pozytywny wynik leczenia w środowisku sprzyjającym [33].

## Farmakoterapia a poziom S100B w surowicy

Białko S100B w dotychczas przeprowadzanych badaniach wskazywane jest jako potencjalny predyktor odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne u pacjentów z depresją. Ambree i wsp. przeprowadzili badanie oceniające zależność występującą pomiędzy stężeniami białka S100B a odpowiedzią na stosowane leczenie przeciwdepresyjne u pacjentów z depresją melancholiczną ( $n = 40$ ). Pacjenci leczeni byli wenlafaksyną lub imipraminą, a wizyty kontrolne przeprowadzone były w momencie włączenia do badania, po siedmiu tygodniach oraz sześciu miesiącach leczenia. Pacjenci, u których stwierdzono wyższe stężenia S100B, wykazywali znacząco lepszą odpowiedź na stosowane leki zarówno w siódmym tygodniu leczenia, jak i szóstym miesiącu. Niskie stężenia S100B były wykładnikami braku odpowiedzi na leczenie wenlafaksyną i imipraminą [34]. Taka korelacja mogłaby wskazywać na przydatność oznaczeń poziomu białka S100B jako potencjalnego markera skuteczności leczenia. Autorzy zwrócili jednak uwagę na ograniczenia badania związane z brakiem identycznych protokołów dotyczących leczenia przeciwdepresyjnego oraz możliwy wpływ leków stosowanych doraźnie. W innym badaniu autorzy, porównując stężenia białka S100B u 59 pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi przed i po wdrożeniu sześciotygodniowej farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi, wykazali również, że wyjściowy poziom S100B w surowicy ma wpływ na efekty leczenia [35]. Pacjenci, którzy lepiej zareagowali na leczenie, mieli wyjściowo wyższy poziom S100B w surowicy niż pacjenci gorzej reagujący na leki. Sugerować to może pozytywny wpływ podwyższonego poziomu białka S100B w surowicy na procesy plastyczności w OUN, co skutkować może większą efektywnością stosowanej farmakoterapii. Autorzy przytaczanych badań podkreślali potrzebę prowadzenia dalszych badań na większych grupach chorych z jednoczesnym ujednoczeniem protokołu farmakoterapii, co umożliwiłoby ocenę wpływu konkretnych leków na poziom białka S100B w surowicy i pozwoliło na określenie jego udziału w zaburzeniach depresyjnych na poziomie molekularnym [35, 36].

## Podsumowanie

W dotychczasowych badaniach wykazano występowanie podwyższonego stężenia białka S100B w surowicy krwi pacjentów z zaburzeniami nastroju (zarówno w depresji, jak i manii) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Przeprowadzone dotąd prace podkreślają silniejszą dodatnią zależność pomiędzy występowaniem epizodów depresji niż manii, a leczenie przeciwdepresyjne wydaje się mieć regulujący wpływ na poziom białka S100B. Aktualnie brak jest dowodów potwierdzających taką zależność w przypadku leczenia epizodów manii. W zależności od koncentracji białko S100B może pobudzać wzrost i różnicowanie neuronów i astrocytów, zmniejszając uszkodzenia wywołane stresem, lub przeciwnie – stymulować apoptozę neuronów. Ze względu na hipotezę wiążącą zaburzenia nastroju z patologią glejową prowadzenie badań uwzględniających rolę białka S100B jako potencjalnego markera zaburzeń nastroju wydaje się w pełni uzasadnione. W przyszłych pracach jednakże należałoby



określić, czy odzwierciedla on mechanizmy kompensacyjne, czy raczej wyraża różny stopień wpływu patologii gleju na powstawanie zaburzeń afektywnych wśród grupy młodszych i starszych pacjentów.

### Piśmiennictwo

1. Najjar S, Pearlman D, Alper K, Najjar A, Devinsky O. *Neuroinflammation and psychiatric illness*. J. Neuroinflammation 2013; 10: 43.
2. Schroeter M, Sacher J, Steiner J, Scheonknecht P, Mueller K. *Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders*. Curr. Drug Targets 2013; 14: 1237–1248.
3. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G. i wsp. *Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31: 361–364.
4. Bielewicz J, Kurzepa J, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. *Biochemical markers of ischemic stroke*. Curr. Probl. Psychiatry 2011; 12(4): 488–494.
5. Allore R, O'Hanlon D, Price R, Neilson K, Willard HF, Cox DR. i wsp. *Gene encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down syndrome*. Science 1988; 239(4845): 1311–1313.
6. Liu J, Shi Y, Tang J, Guo T, Li X, Yang Y. i wsp. *SNPs and haplotypes in the S100B gene reveal association with schizophrenia*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 328(1): 335–341.
7. McQuillin A, Bass NJ, Kalsi G, Lawrence J, Puri V, Choudhury K. i wsp. *Fine mapping of a susceptibility locus for bipolar and genetically related unipolar affective disorders, to a region containing the C21ORF29 and TRPM2 genes on chromosome 21q22.3*. Mol. Psychiatry 2006; 11(2): 134–142.
8. Steiner J, Bogerts B, Schroeter M, Bernstein H. *S100B protein in neurodegenerative disorders*. Clin. Chem. Lab. Med. 2011; 49: 409–424.
9. Shanmugam N, Kim Y, Lanting L, Natarajan R. *Regulation of cyclooxygenase-2 expression in monocytes by ligation of the receptor for advanced glycation end products*. J. Biol. Chem. 2003; 278: 34834–34844.
10. Schroeter M, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig I. *Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression*. J. Affect. Disord. 2008; 111: 271–280.
11. Rajkowska G. *Dysfunction of neural circuits involved in the pathophysiology of mood disorders: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 766–777.
12. Rajkowska G, Stockmeier CA. *Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue*. Curr. Drug Targets 2013; 14: 1225–1236.
13. Rial D, Lemos C, Pinheiro H, Duarte JM, Gonçalves FQ, Real JI. i wsp. *Depression as a glial-based synaptic dysfunction*. Front. Cell. Neurosci. 2015; 9: 521.
14. Medina A, Watson SJ, Bunney W Jr, Myers RM, Schatzberg A, Barchas J. i wsp. *Evidence for alterations of the glial syncytial function in major depressive disorder*. J. Psychiatr. Res. 2016; 72: 15–21.
15. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J. *Gliogenesis and glial pathology in depression*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2007; 6(3): 219–233.

16. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. *Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders*. Mol. Psychiatry 2000; 5: 578–593.
17. Cotter D, Pariante C, Everall I. *Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: The evidence and implications*. Brain Res. Bull. 2001; 55: 585–595.
18. Banasr M, Duman R. *Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors*. Biol. Psychiatry 2008; 64: 863–870.
19. Czéh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E. *Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment*. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1616–1626.
20. Polyakova M, Sander C, Arelin K, Lampe L, Luck T, Luppa M. i wsp. *First evidence for glial pathology in late life minor depression: S100B is increased in males with minor depression*. Front. Cell. Neurosci. 2015; 9: 406.
21. Khundakar A, Thomas A. *Morphometric changes in early – and late-life major depressive disorder: evidence from postmortem studies*. Int. Psychogeriatr. 2009; 21: 844–854.
22. Schroeter M, Steiner J, Mueller K. *Glial pathology is modified by age in mood disorders systematic meta-analysis of serum S100B in vivo studies*. J. Affect. Disord. 2011; 134: 32–38.
23. Schroeter M. *Further evidence for a role of S100B in mood disorders: A human gene expression mega-analysis*. J. Psychiatr. Res. 2014; 53: 84–86.
24. Roche S, Cassidy F, Zhao C, Badger J, Claffey E, Mooney L. i wsp. *Candidate gene analysis of 21q22: support for the S100B as a susceptibility gene for bipolar affective disorder with psychosis*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2007; 144B: 1094–1096.
25. Yang K, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY. *Association study of astrocyte-derived protein S100B gene polymorphisms with major depressive disorder in Chinese people*. Can. J. Psychiatry 2009; 54(5): 312–319.
26. Schroeter M, Steiner J. *Elevated serum levels of the glial marker protein S100B are not specific for schizophrenia or mood disorders*. Mol. Psychiatry 2009; 14: 235–237.
27. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. *Peripheral markers of blood-brain barrier damage*. Clin. Chim. Acta 2004; 342: 1–12.
28. Kanner A, Marchi N, Fazio V. *Serum S100 – A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions*. Cancer 2003; 97: 2806–2813.
29. Schmidt FM, Mergl R, Stach B, Jahn I, Schönknecht P. *Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE), but not S100B in major depressive disorder*. World J. Biol. Psychiatry 2015; 16(2): 106–113.
30. Yang K, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY. *The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression*. J. Neural Transm. 2008; 115(12): 1687–1694.
31. Dietrich D, Hauser U, Peters M, Zhang Y, Wiesmann M, Hasselmann M. wsp. *Target evaluation processing and serum levels of nerve tissue protein S100B in patients with remitted major depression*. Neurosci. Lett. 2004; 354: 69–73.
32. Zhang Y, Rothermundt M, Peters M, Wiesmann M, Hoy L, Arolt V. i wsp. *S100B serum levels and word memory processing in remitted major depression as reflected by brain potentials*. Neuropsychobiology 2009; 59(3): 172–177.
33. Buschert J, Hohoff C, Touma C, Palme R, Rothermundt M, Arolt V. i wsp. *S100B overexpression increases behavioral and neural plasticity in response to the social environment during adolescence*. J. Psychiatr. Res. 2013; 47(11): 1791–1799.



34. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M. i wsp. *S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015; 19(3): pyv103.
35. Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK. *Serum S100B levels and major depressive disorder: its characteristics and role in antidepressant response*. Psychiatry Invest. 2008; 5: 193–198
36. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S. i wsp. *S100B and response to treatment in major depression: a pilot study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 235–239.

Adres: Aleksandra Rajewska-Rager  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Katedra Psychiatrii UM w Poznaniu  
62-170 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 27.09.2015

Zrecenzowano: 2.01.2016

Otrzymano po poprawie: 10.02.2016

Przyjęto do druku: 29.03.2016