

Major Depresif Bozuklukta Artmış High Mobility Group Box1 (HMGB1) Düzeyi

Süleyman Demir¹, Mahmut Bulut¹, Mehmet Cemal Kaya¹, Bünyamin Sevim², Özlem Demirpençe³, Aslıhan Okan İbiloğlu¹, Mehmet Güneş¹, Abdullah Atli¹, Yasin Bez⁴

ÖZET:

Major depresif bozuklukta artmış High Mobility Group Box1 (HMGB1) düzeyi

Amaç: Nükleer transkripsiyon faktörü olarak bilinen High Mobility Group Box1 (HMGB1)'in inflamasyonun geç göstergesi olduğu bildirilmiştir. HMGB1'in proinflamatuvar göstergeler olan Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), Interlökin (IL)-1 β ve IL-8 aktivasyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. HMGB1 bağışıklık sistem hastalıklarının seyrinde, teşhis ve hastalık prognozunun belirlenmesinde rol oynamaktadır. Majör Depresif Bozukluğun (MDB) bağışıklık sistemi baskılamasının yanı sıra inflamatuvar süreçlerde değişikliğe neden olduğu anlaşılmıştır. Depresyonda tanı, tedavi ve prognozu etkileyen biyolojik belirleyiciler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle depresyon patofizyolojisini açıklamak için yeni etiyolojik modeller gerekmektedir. Literatürde insanlarda MDB'de HMGB1 düzeyini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada MDB tanılı hastalarda HMGB1 düzeyini değerlendirerek inflamasyonun depresyon etiyolojisindeki yerini açıklamayı amaçladık

Yöntem: Hasta grubu MDB tanılı 30 kişiden, kontrol grubu ise herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan sağlıklı 30 kişiden oluşmaktaydı. Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra sosyodemografik bilgi formu ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGIÖ) uygulandı. HMGB1 düzeyinin ölçümü için kan alındı.

Bulgular: Hasta grubunun HMGB1 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada MDB'de HMGB1 düzeyinin insanlarda araştırıldığı ilk çalışmadır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HMGB1, MDB tanılı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Yüksek HMGB1, MDB etiyolojisinde inflamasyonun önemli bir etmen olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: majör depresif bozukluk, HMGB1, inflamasyon

Journal of Mood Disorders 2015;5(4):145-50

ABSTRACT:

Increased High Mobility Group Box1 (HMGB1) level in major depressive disorder

Objective: It was reported that High Mobility Group Box 1 (HMGB1), also known as the nuclear transcription factor, is a late mediator of inflammation. It was thought that HMGB1 has a prominent role in the activation of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-1 β and IL-8 which are proinflammatory mediators during inflammation. HMGB1 plays a role in progress, diagnosis and prognosis of immune system illnesses. Besides suppressing the immune system, Major Depressive Disorder (MDD) was indicated to cause changes in inflammatory processes. Biological determinants affecting the diagnosis, therapy, and prognosis of depression are quite limited. Therefore, new etiological models are needed to explain the pathophysiology of depression. There is no study in the literature investigating level of HMGB1 in MDD of the humans. This study aims to examine the role of inflammation in the etiology of depression based on the HMGB1 in patients with MDD.

Methods: A total of 30 patients diagnosed with MDD were included in the study. The control group consisted of 30 healthy subjects without any psychiatric disorders. A socio-demographic information form, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Clinical Global Impression Scale (CGIS) were administered, and blood was taken for measurement of HMGB1 levels.

Results: Significantly higher HMGB1 values were identified with the patient group when compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study is the first in which HMGB1 level was investigated in MDD of the humans. The findings of the study reveal that HMGB1 tends to be higher in patients with MDD, and a high HMGB1 value supports the view that inflammation might have a critical role in the etiology of MDD.

Key words: major depressive disorder, High Mobility Group Box-1, inflammation

Journal of Mood Disorders 2015;5(4):145-50



¹Dicle University, Department of Psychiatry, Diyarbakir-Turkey
²Dicle University, Department of Biochemistry, Diyarbakir-Turkey
³Cumhuriyet University, Department of Biochemistry, Sivas-Turkey
⁴Marmara University, Department of Psychiatry, Istanbul-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Süleyman Demir, Dicle University, Department of Psychiatry, 21280, Diyarbakir-Turkey

Elektronik posta adresi / E-mail address: drsuleymandemir@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Kasım 2015 / November 15, 2015

Bağıntı beyanı:

S.D., M.B., M.C.K., B.S., Ö.D., A.O.İ., M.G., A.A., Y.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

S.D., M.B., M.C.K., B.S., Ö.D., A.O.İ., M.G., A.A., Y.B.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Nükleer transkripsiyon faktörü olarak bilinen High Mobility Group Box 1 (HMGB1) inflamasyonun geç göstergesidir. Hücre nükleusundan histonlarla birlikte 30 Kda molekül ağırlıklı protein serbestleştirilmiş ve elektroforez jelindeki hızlı hareketinden dolayı "High Mobility Group Box 1" olarak adlandırılmıştır (1,2). HMGB1, karaciğer ve beyin hücrelerinde sitoplazmada bulunurken, lenfoid hücrelerde hem sitoplazmada hem de nükleusta bulunur (3). HMGB1 inflamasyon, hücre farklılaşması, hücre göçünde ve tümör metastazında ekstrasellüler sinyal molekülü olarak rol alır (4). Aktive olmuş makrofajlardan salınan HMGB1, immün yanıtta rol alan diğer hücreleri aktive ederek bir sitokin gibi immün aktivitede rol oynayabilir (5). HMGB1'in proinflamatuvar göstergeler olan Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α , İnterlökin (IL)-1 β ve IL-8, aktivasyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. (6,7). Nekrotik ve hasarlı hücrelerden pasif olarak salınan HMGB1 ise, komşu bağışıklık sistem hücrelerine hasar sinyalini taşımakla görevlidir. Nekroza uğrayan hücrelerden salınan HMGB1 dolaşımında Danger Associated Molecular Pattern (DAMP) proteini olarak rol oynar, immün hücreleri aktive eder ve fagositozu artırır (4,7,8). HMGB1 bağışıklık sistem hastalıklarının seyrinde, teşhisinde ve hastalık gidişatında rol oynamaktadır (9,10).

Majör Depresif Bozukluk (MDB) ile bağışıklık sistem arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan araştırmaların sayısı son zamanlarda artmıştır. MDB'nin bağışıklık sistemi basıncısının yanı sıra inflamatuvar süreçlerde değişikliğe neden olduğu anlaşılmıştır (11). IL-1, IL-6, TNF- α gibi temel proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının artmış üretiminin MDB etyopatogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (12-14). Ancak inflamasyonun MDB etyolojisindeki yeri tam olarak açıklanamamıştır. MDB'de tanı, tedavi ve prognozu etkileyen biyolojik belirleyiciler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle MDB patofizyolojisini açıklamak için yeni etyolojik modeller gerekmektedir (11). Yapılan araştırmalarda bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda HMGB1 düzeyi değerlendirilmiştir. Alzheimer Hastalığı ve deliryumda HMGB1 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (15-17). Farelerde oluşturulan depresyon modelinde HMGB1 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (18). Ayrıca alkol bağımlılığı, otizm ve anoreksiya nevroza gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda da

HMGB1 düzeyi değişiklikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19-21).

İnsanlarda MDB'de HMGB1 düzeyini inceleyen çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada MDB tanılı hastaların, sağlıklı gönüllülere göre HMGB1 düzeyini değerlendirerek inflamasyonun depresyon etyolojisindeki yerini açıklamayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışmanın örneklemini Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve MDB tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Tüm katılımcılar psikiyatrist tarafından değerlendirildi. Çalışmaya 18-65 yaş arası kişiler dahil edildi.

Hasta grubu, psikiyatri polikliniğe başvuran Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'ya göre MDB tanısı konmuş 47 hastadan çalışma kriterlerine uygun 30 kişi seçilerek oluşturuldu. Kontrol grubu ise kan bankasına kan bağıışı için başvuran 51 sağlıklı kişiden çalışma kriterlerine uygun 30 kişi seçilerek oluşturuldu. Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip kişilerden oluşturuldu. Böylelikle yaş, cinsiyet, eğitim, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) gibi faktörlerin HMGB1 düzeyini etkilemesi önlenmiş oldu.

Hasta grubuna DSM-5'e göre MDB tanılı antidepresan kullanan veya kullanmayan kişiler alınırken psikiyatrik ekhastalığı olanlar alınmadı. Antidepresan kullanan hastalar en az 4 haftadır antidepresan kullanmaktayken antidepresan kullanmayan hastalar ise en az 6 aydır antidepresan almamaktaydı. Ayrıca çalışmaya inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, herhangi bir aktif enfeksiyonu olanlar, gebeler, şiddetli sistemik hastalığı olanlar, epilepsi, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, karaciğer veya böbrek yetmezliği, alkol madde bağımlılığı, şiddetli kafa travması öyküsü, zeka geriliği olanlar, vitamin ve balık yağı kullananlar, herhangi bir nedenle antidepresan dışında ilaç kullanımı olanlar dahil edilmedi.

Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalandıktan sonra sosyodemografik bilgi formu ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulandı. Biyokimyasal analiz için kan alındı. Araştırma için Dicle Üniversitesi'nden gerekli idari izinler ve yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Veri Formları

Sosyodemografik Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan, yaş, eğitim, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ ve klinik özelliklerin (hastaneye yatarak tedavi görüp görmediği, devam eden antidepresan kullanımının olup olmadığı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif atak sayısı) kaydedildiği bir formdur.

Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ): Guy ve arkadaşları tarafından, tüm psikiyatrik bozuklukların seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. KGİÖ, üç boyutlu bir ölçekdir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Hastalık şiddeti Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti (KGİ-HŞ) ile ölçülür. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1 = Normal, hasta değil, 2 = Ruhsal hastalık sınırda, 3 = Hafif derecede hasta, 4 = Orta derecede hasta, 5 = Belirgin derecede hasta, 6 = Şiddetli derecede hasta, 7 = En ağır derecede hasta (22).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. Ölçek 17 maddeden oluşur. Hamilton tarafından geliştirilmiştir (23). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (24).

Kan Örnekleme ve HMGB1 Ölçümü: Katılımcılardan venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah saat 8:00'da, jelli biyokimya tüpüne alınarak toplandı. Alınan kan örnekleri 10 dakika süre ile 3000 rpm hızda santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri çalışılncaya kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri eritildi ve HMGB1 düzeyleri çalışıldı. HMGB1 düzeyleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na ait laboratuvarlarda ELİSA yöntemi ile Sun Red Bio markalı ticari kit kullanılarak ölçüldü.

İstatistik

Verilerin analizinde SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin, sıklıklarının ve oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma ile verilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılımda olup olmadığı Kolmogorov Smirnov Testi ile kontrol edildi. İki grubun normal dağılım gösteren değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ortalamasının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyonları değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza MDB tanı 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun HMGB1 düzeyi değerlendirilmiştir. Hasta grubunun HMGB1 seviyesinin (69.0 ± 33.7) kontrol grubundan (33.3 ± 14.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Hasta ve kontrol grubunun HMGB1 düzeyi Tablo 1'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum ve sigara kullanımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Gruplarının HMGB1 Düzeyleri

	Grup	n	Ortalama±SS	t/p
HMGB1	Hasta	30	69.0±33.7	-5.3
	Kontrol	30	33.3±14.9	<0.001

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş, Cinsiyet, Medeni Durum, Eğitim Süresi, VKİ ve Sigara Kullanımları

	Grup	n	Ortalama±SS	t/p	
Yaş (Yıl)	Hasta	30	33.7±10.9	-0.2	
	Kontrol	30	33.2±11.1	0.842	
Eğitim Süresi (Yıl)	Hasta	30	2.9±1.5	1.9	
	Kontrol	30	3.6±1.4	0.065	
VKİ (kg/m ²)	Hasta	30	23.5±4.9	0.6	
	Kontrol	30	24.4±5.4	0.537	
			n (%)	χ²/p	
Cinsiyet	Hasta	Kadın	19 (63.3)	0.073	
		Erkek	11 (36.7)		
	Kontrol	Kadın	20 (66.7)		0.787
		Erkek	10 (33.3)		
Sigara Kullanımı	Hasta	Yok	17 (56.7)	0.635	
		Var	13 (43.3)		
	Kontrol	Yok	20 (66.7)		0.596
		Var	10 (33.3)		

Tablo 3: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

		n (%)
Hastaneye Yatarak Tedavi	Yok	22 (73.3)
	Var	8 (26.7)
Devam Eden Antidepresan Kullanımı	Yok	15 (50.0)
	Var	15 (50.0)
		n Ortalama±SS
Hastalık Başlangıç Yaşı (Yıl)	30	31.2±10.6
Hastalık Süresi (Ay)	30	25.7±32.0
Depresif Atak Sayısı	30	1.7±0.8
KGİ	30	5.1±0.8
HDDÖ	30	26.3±4.6

Hasta grubunun klinik özellikleri değerlendirildi. Klinik özellik olarak hastaneye yatarak tedavi öyküsü, devam eden antidepresan kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif atak sayısı, KGİÖ, HDDÖ değerlendirildi. Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Hasta grubunda sigara kullanan ve kullanmayanların HMGB1 düzeyi değerlendirildi. Hasta grubunda sigara kullanan ve kullanmayanların HMGB1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Hasta grubunda HMGB1 düzeyi ile demografik ve klinik özellikler (yaş, eğitim süresi, sigara kullanımı, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif atak sayısı, KGİÖ, HDDÖ) arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu MDB tanılı hastalarının HMGB1 düzeyinin sağlıklı kişilere göre yüksek olmasıdır. HMGB1 hem akut inflamatuvar cevapta hem de kronik inflamasyonda rol oynamaktadır (4). HMGB1 proinflamatuvar sitokinlerin salınımını düzenlemektedir. HMGB1'in makrofajları uyarak sitokin salınımını uyardığı bildirilmiştir (25). Wu ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, farelere düşük doz lipopolisakkarid vererek depresyon modeli oluşturmuştur. Depresyon modeli oluşturulan farelerde inflamatuvar belirteç olan HMGB1 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (18). Bu çalışmanın sonuçları bulgularımızı desteklemektedir.

Yapılan çalışmalar proinflamatuvar sitokinlerin MDB'nin patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin MDB'de yükseldiği görülmüştür (26-28). IL-1, IL-6 ve TNF- α , proinflamatuvar

sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında rol alırlar (11). Proinflamatuvar sitokinler, nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyonlar ve sinaptik plastisite üzerine etki ederek depresyon patofizyolojisinde rol oynamaktadır (12,29,30). Farelerde yapılan deneylerde endotoksin maruziyeti sonucu dolaşımında IL-6 ve nötrofil düzeyinde artış izlenmiştir (26). MDB'de lenfositler, B hücreleri ve T hücrelerinin serum konsantrasyonları, sayıları ve proliferasyonu azalmaktadır. Hücresel bağışıklıktaki baskılanmaya karşın, toplam lökosit ve nötrofil sayısında artış görülür (31,32). Bununla birlikte MDB tanılı hastalarda toplam T-lenfosit miktarında azalma gösterilmesine rağmen, bazı T hücre alt tiplerinde ve etkinliğinde artış olduğu, ancak lenfosit üretim kapasitesinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir. MDB tanısı konan ve ilaç kullanmayan hastalarda nötrofil fagositlerde azalma olduğu bildirilmiştir (33). Çalışmamızda MDB tanılı hastalarının HMGB1 düzeyinin sağlıklı kişilere göre yüksek bulunması MDB'de inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin arttığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda KGİÖ ve HDDÖ ile HMGB1 arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda verilerimizi destekler biçimde depresif belirtilerin şiddeti ile immünolojik yanıt arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (34,35). Bununla birlikte depresyon şiddeti ile bağışıklık sistemi baskılanması arasında ilişki olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar da bulunmaktadır (36). Çalışmamızda depresyon şiddeti ile HMGB1 arasında bir ilişkinin görülmemesi, depresyonun şiddeti ne olursa olsun, bağışıklık sistemini etkilediğinin bir göstergesi olabilir. Ayrıca benzer şekilde hasta grubunda diğer klinik özelliklerin ve demografik verilerin HMGB1 düzeyi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu durum HMGB1'in MDB'de hastalığın varlığının bir göstergesi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma gruplarının sayısının az olması, melankolik veya atipik özellikler gibi MDB alt gruplarının değerlendirilmemesi, hasta grubunun tedavi almaya başlamayan hastalardan oluşturulmaması, hastaların kullandığı antidepresan türü ile HMGB1 ilişkisinin değerlendirilmemesi çalışmamızın önemli kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Ayrıca kesitsel bir çalışma olması, HMGB1 ile birlikte sitokinlerin değerlendirilmemesi olması da bu araştırmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Bu araştırma, MDB'de HMGB1 düzeyinin insanlarda araştırıldığı ilk çalışmadır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HMGB1, MDB tanılı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Yüksek HMGB1, MDB etyolojisinde infla-

masyonun önemli bir faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir. İleride yapılacak daha büyük örneklemler çalışmalarda HMGB1 ve inflammatuar belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ile inflamasyonun depresyon etyolojisindeki yerinin daha iyi aydınlatılacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

- Zhang J, McCauley MJ, Maher LJ, Williams MC, Israeloff NE. Mechanism of DNA flexibility enhancement by HMGB proteins. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:1107-14.
- Kang HJ, Lee H, Choi HJ, Youn JH, Shin JS, Ahn YH, Yoo JS, Paik YK, Kim H. Non-histone nuclear factor HMGB1 is phosphorylated and secreted in colon cancers. *Lab Invest.* 2009;89:948-59.
- Thomas JO, Travers AA. HMGB1 and 2, and related 'architectural' DNA binding proteins. *Trends Biochem Sci.* 2001;26:167-74.
- Muller S, Scaffidi P, Degryse B, Bonaldi T, Ronfani L, Agresti A, Beltrame M, Bianchi ME. New EMBO members' review: the double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. *Embo J.* 2001;20:4337-40.
- Todorova J, Pasheva E. High mobility group B1 protein interacts with its receptor RAGE in tumor cells but not in normal tissues. *Oncol Lett.* 2012;3:214-8.
- Park JS, Arcaroli J, Yum HK, Yang H, Wang H, Yang KY, Choe KH, Strassheim D, Pitts TM, Tracey KJ, Abraham E. Activation of gene expression in neutrophils by high mobility group box 1 protein. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:870-9.
- Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol.* 2007;8:487-96.
- Degryse B, de Virgilio M. The nuclear protein HMGB1, a new kind of chemokine. *FEBS Lett.* 2003;553:11-7.
- Moriwaka Y, Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Tatsumoto N, Sasahira T, et al. HMGB1 attenuates anti-metastatic defense of the lymph nodes in colorectal cancer. *Pathobiology.* 2010;77:17-23.
- Bianchi ME. HMGB1 loves company. *J Leukocyte Biol.* 2009;86:573-6.
- Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikiyatri Bülteni.* 2003;13:142-150.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.
- Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25:201-15.
- Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83:495-502.
- Sankowski R, Mader S, Ferrer SIV. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:1-20.
- Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, Cibelli M, Ma D, Monaco C, et al. The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction. *Crit Care.* 2010;14:1-9.
- Takata K, Kitamura Y, Kakimura JI, Shibagaki K, Tsuchiya D, Taniguchi T, et al. Role of high mobility group protein-1 (HMGB1) in amyloid-β homeostasis. *Biochem Biophys Res Comm.* 2003;301:699-703.
- Wu Ty, Liu L, Zhang W, Zhang Y, Liu YZ, Shen XL, et al. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior. *J Psychiatr Res.* 2015;64:99-106.
- Yasuhara D, Hashiguchi T, Kawahara K, Nakahara T, Harada T, Taguchi H, et al. High mobility group box 1 and refeeding-resistance in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2007;12:976-7.
- Whitman BA, Knapp DJ, Werner DF, Crews FT, Breese GR. The cytokine mRNA increase induced by withdrawal from chronic ethanol in the sterile environment of brain is mediated by CRF and HMGB1 release. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37:2086-97.
- Babinská K, Bucová M, Ďurmanová V, Lakatošová S, Jánošíková D, Bakoš J, et al. Increased plasma levels of the high mobility group box 1 protein (HMGB1) are associated with a higher score of gastrointestinal dysfunction in individuals with autism. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl.4):S613-S8.
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, Md; National Institute of Mental Health. 1976;76-338.
- Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1960;23:56-62.
- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji ve Psikiyatri Dergisi.* 1996;4:251-9.
- Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 Develops Enhanced Proinflammatory Activity by Binding to Cytokines. *J Immunol.* 2008;180:2531-7.
- Fonseka TM, McIntyre RS, Soczynska JK, Kennedy SH. Novel investigational drugs targeting IL-6 signaling for the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24:459-75.

27. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A metaanalysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446-57.
28. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171-86.
29. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord*. 2012;136:386-92.
30. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:519-25.
31. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol*. 1995;41:534-8.
32. Zorilla EP, Luborsky L, McKay J, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a metaanalytic review. *Brain Behaviour Immunity*. 2001;15:199-226.
33. Mc Adams C, Leonard BE. Neutrophil and monocyte phagocytosis in depressed patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993;17:971-84.
34. Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA, Eckholdt HM, Delaney BR. Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153:477-82.
35. Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Circulating lymphocyte subsets in major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Psychosom Med*. 1998;60:283-9.
36. Mittwoch-Jaffe T, Shalit F, Srendi B, Yehuda S. Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport*. 1995;6:789-92.