الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

University of Setif 1 Ferhat ABBAS
Faculty of Natural and Life Sciences

جامعة ، سطيف 1، فرحات عباس
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Université Ferhat ABBAS Sétif 1

DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

N°..... ...../SNV/**2026**

DISSERTATION

Presented by

Benaissa Mohammed Abd Errahmane

Boulaouinet Abdessamed

To obtain the diploma of

MASTER

Branch of study: Biotechnology

Specialty: Biotechnology

TOPIC

Molecular and epigenetic mechanisms linking vitamin D deficiency to major depressive disorder

DEFENSE JURY:

PRESIDENT: AMOR LOUBNA	**MCA. UFA Sétif 1**
SUPERVISOR: FERDJIOUI SIHAM	**MCA. UFA Sétif 1**
EXAMINER: BENBRINIS SOUMIA	**MCB. UFA Sétif 1**

ACADEMIC YEAR: 2025/2026

INTRODUCTION

Major Depressive Disorder (MDD) affects approximately 280 million people worldwide and is a leading cause of disability, yet current antidepressant therapies fail to achieve remission in nearly one-third of patients, underscoring the need for a deeper understanding of its molecular pathophysiology (Rush et al., 2006). Concurrently, vitamin D deficiency has reached pandemic proportions, with an estimated 40-50% of the global population presenting suboptimal serum 25-hydroxyvitamin D levels (Cashman et al., 2016; Hilger et al., 2014). While epidemiological studies consistently associate low vitamin D status with an increased risk of depression (Anglin et al., 2013), the underlying molecular mechanisms remain incompletely understood.

Emerging evidence indicates that vitamin D, acting through its nuclear receptor (VDR), directly regulates the expression of genes involved in serotonin synthesis (TPH2), neuroinflammation (NF-κB, IL-6, TNF-α), neurotrophic support (BDNF), and oxidative stress defence (NRF2, glutathione) – all pathways critically implicated in the pathogenesis of MDD (Sabir et al., 2018; Cui et al., 2023; Al-Masawa et al., 2025; Wimalawansa, 2019). This dissertation aims to systematically review and synthesise the molecular and epigenetic evidence linking vitamin D deficiency to MDD, to evaluate whether this relationship is causal or consequential, and to explore the biotechnological implications for biomarker development and personalised therapeutic strategies.

Table of contents

Gratitude…….. . .I

Dedication……II

Dedication……III

Abstract……IV

الملخص……V

Résumé…… ...VI

List of abbreviations…… ...VII

List of figures…… ...VIII

List of tables…… ...IX

INTRODUCTION……... … 1

Chapter I: Molecular Pathophysiology of Major Depressive Disorder……3

I.1 Clinical Overview of Major Depressive Disorder....4
I.2 Global Prevalence and Burden....4
I.3 Diagnostic Criteria....5
I.4 Neurobiological Theories of Depression....6
I.4.1 Monoamine Hypothesis....6
I.4.2 Limitations and Criticisms of the Monoamine Hypothesis....6
I.4.3 The Therapeutic Lag....7
I.4.4 Treatment-Resistant Depression....7
I.4.5 Conflicting Evidence on Monoamine Levels....7
I.4.6 Monoamine-Depleting Drugs....8
I.4.7 Evolution Beyond the Simple Deficiency Model....8
I.5 Hormones affect mood regulation....8
I.5.1 Serotonin (5-HT)....8
I.5.1.1 Serotonin Receptors....9
I.5.1.2 5-HT_1A: The Target of Anxiolytics and Antidepressants....9
I.5.1.3 5-HT_2A: Impulsivity and Psychedelics....9

I.5.1.4 5-HT_3: Nausea and Anxiety....10
I.5.1.5 5-HT_4, 5-HT_6 and 5-HT_7: Cognition and Memory....10
I.5.2 Dopamine....10
I.5.2.1 Primary Functions of Dopamine....10
I.5.2.2 Dopamine Receptors....11
I.5.2.3 Major Dopaminergic Pathways....11
I.5.2.4 Dopamine Synthesis and Metabolism....12
I.5.2.5 Clinical Implications of Dopamine Dysfunction....13
I.5.3 Norepinephrine (Noradrenaline)....13
I.5.3.1 Primary Functions of Norepinephrine....14
I.5.3.2 Norepinephrine Receptors....15
I.5.3.3 Major Noradrenergic Pathways....16
I.5.3.4 Norepinephrine Synthesis and Metabolism....16
I.5.3.5 Clinical Implications of Norepinephrine Dysfunction....17
I.6 Neuroinflammation Hypothesis....18
I.6.1 Pro-Inflammatory Cytokines....19
I.6.2 Astrocytic Dysfunction....19
I.6.3 The Kynurenine Pathway....20
I.6.4 Blood-Brain Barrier Disruption....20
I.6.5 Mechanisms Linking Neuroinflammation to Depressive Symptoms....20
I.6.6 The Inflammatory Subtype of Depression....21
I.6.7 Interleukin-1β (IL-1β)....22
I.6.8 Interleukin-6 (IL-6)....23
I.6.9 Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α)....23
I.7 Microglial Activation....24
I.7.1 Basic Concept of Microglia....24
I.7.2 Microglial Activation in Depression....25
I.8 Neurotrophic Hypothesis....25
I.8.1 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)....25
I.8.2 Mechanism of BDNF in Depression....26
I.8.3 Key Brain Regions Affected by Low BDNF....26
I.8.4 Role of Antidepressants on BDNF....27
I.8.5 Evidence Supporting the Neurotrophic Hypothesis....27
I.9 Synaptic Plasticity and Depression....28
I.10 Hippocampal Atrophy in Depression....29
I.11 Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction....31
I.11.1 Reactive Oxygen Species (ROS) in the Brain....33

Chapter II: Molecular Biology of Vitamin D 36
II.1 Vitamin D Synthesis and Metabolism 36
II.1.1 Chemical Basis and Cutaneous Synthesis 36
II.1.2 Hepatic 25-Hydroxylation: The Role of CYP2R1 37
II.1.3 Renal Activation: CYP27B1 and the Rate-Limiting Step 39
II.1.4 Catabolic Inactivation: CYP24A1 and Hormone Clearance 40
II.1.5 Genetic Determinants of Vitamin D Status 42
II.1.6 Summary of the Metabolic Axis 43
II.2 Vitamin D Receptor (VDR) Signaling 44
II.2.1 Structure and Function of the Vitamin D Receptor 44
II.2.2 VDR-RXR Heterodimer Formation 45
II.2.3 Binding to Vitamin D Response Elements 46
II.2.4 Regulation of Gene Transcription 47
II.2.5 Chromatin Remodeling and Epigenetic Context 48
II.3 Biological Roles of Vitamin D in the Brain 49
II.3.1 Neuroprotection 49
II.3.2 Anti-Inflammatory Effects 52
II.3.3 Regulation of Neurotrophic Factors 54
II.3.4 Antioxidant Activity 56
II.4.1 Lifestyle Factors 58
II.4.2 Genetic Polymorphisms 61
II.4.3 Health Consequences 63
Chapter III: Molecular and Epigenetic Links Between Vitamin D Deficiency and Depression 68
III.1 Regulation of Serotonin Synthesis 68
III.2 Immunomodulatory Mechanisms 69
III.3 Regulation of Neurotrophic Factors 71
III.4 Oxidative Stress Modulation 72
III.5 Epigenetic Mechanisms 73
III.5.1 DNA Methylation 73
III.5.2 Histone Modifications 75
III.5.3 Regulation of Mood-Related Genes by Vitamin D 76
III.6 VDR Gene Polymorphisms and Susceptibility to Depression 77
III.6.1 VDR Polymorphisms 77
III.6.2 FokI Polymorphism (rs2228570) 78
III.6.3 BsmI Polymorphism (rs1544410) 78

III.6.4 ApaI Polymorphism (rs7975232) 78
III.6.5 TaqI Polymorphism (rs731236) 79
III.6.6 Haplotype Effects (BsmI-ApaI-TaqI) 79
III.6.7 Gene-Environment Interactions 79
III.7 Association Studies by Ethnic Population 80
III.7.1 European Populations 80
III.7.2 East Asian Populations 80
III.7.3 South Asian Populations 81
III.7.4 African Populations 81
III.7.5 Middle Eastern Populations 82
III.7.6 Latin American Populations 82
III.8. Evaluation: cause or consequence? 83
General conclusion 85
Biotechnological implications 86
Future research perspectives 86
References 87

abstract

Major depressive disorder (MDD) affects over 280 million people worldwide and is a leading cause of disability, yet one-third of patients do not respond to conventional antidepressants. Concurrently, vitamin D deficiency has reached pandemic proportions, affecting an estimated 40-50% of the global population. Epidemiological studies consistently associate low vitamin D status with an increased risk of depression, but the underlying molecular mechanisms remain incompletely understood.This dissertation aims to systematically review and synthesise the molecular and epigenetic evidence linking vitamin D deficiency to the pathophysiology of MDD, to evaluate whether this relationship is causal or consequential, and to explore biotechnological applications for biomarker development and personalised therapy.Vitamin D, through its nuclear receptor VDR, regulates key neurobiological pathways: it enhances serotonin synthesis by upregulating TPH2 while suppressing MAO-A and SERT; inhibits neuroinflammation by blocking NF-κB and promoting M2 microglial polarisation; stimulates BDNF expression and other neurotrophic factors; and exerts direct and indirect antioxidant effects. Vitamin D deficiency induces long-lasting epigenetic alterations, including hypermethylation of BDNF, NR3C1, VDR and TPH2 promoters, creating a state of "epigenetic vitamin D resistance". Common functional polymorphisms in the VDR gene (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) modulate individual susceptibility, with risk alleles showing marked ethnic variability. The relationship is bidirectional, forming a self-perpetuating vicious cycle.Vitamin D deficiency is not merely an epiphenomenon but an active contributor to MDD. Screening for deficiency and personalised supplementation (2,000–4,000 IU/day, with higher doses for FokI ff carriers) represents a safe, cost-effective adjunctive strategy. Future multi-ethnic randomised controlled trials incorporating VDR genotyping and epigenetic outcomes are needed to translate these insights into personalised prevention and treatment.

Keywords: vitamin D deficiency, major depressive disorder, VDR, epigenetics, serotonin, neuroinflammation, BDNF, oxidative stress, biotechnological applications.

الملخص

يُعد اضطراب الاكتئاب الرئيسي أحد أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً على مستوى العالم، إذ يؤثر في أكثر من 280 مليون شخص. وعلى الرغم من توافر مضادات الاكتئاب التقليدية، فإن نسبة معتبرة من المرضى لا تحقق استجابة علاجية كافية. في الوقت نفسه، يُعد نقص فيتامين د مشكلة صحية عالمية واسعة الانتشار، وقد أظهرت العديد من الدراسات الوبائية وجود ارتباط بين انخفاض مستويات 25-هيدروكسي فيتامين د في الدم وزيادة خطر الإصابة بالاكتئاب. ومع ذلك، لا تزال الآليات الجزيئية واللاجينية الكامنة وراء هذه العلاقة بحاجة إلى مزيد من التوضيح.تهدف هذه الأطروحة إلى مراجعة وتحليل الأدلة الجزيئية واللاجينية التي تربط نقص فيتامين د بالفيزيولوجيا المرضية لاضطراب الاكتئاب الرئيسي، وتقييم طبيعة العلاقة بينهما، إضافةً إلى استكشاف الإمكانات المستقبلية للمؤشرات الحيوية والاستراتيجيات العلاجية الشخصية المعتمدة على فيتامين د.تشير الأدلة المتاحة إلى أن فيتامين د، من خلال ارتباطه بمستقبل فيتامين د النووي(VDR) ، يساهم في تنظيم عدد من المسارات العصبية الحيوية المرتبطة بالاكتئاب. وتشمل هذه المسارات تعزيز التعبير عن الجينات المرتبطة بتخليق السيروتونين، وتنظيم آليات نقله واستقلابه، والحد من الالتهاب العصبي عبر تثبيط مسارات التهابية رئيسية مثلNF-κB ، فضلاً عن دعم التعبير عن عوامل التغذية العصبية، وعلى رأسها BDNF. كما يتمتع فيتامين د بخصائص مضادة للأكسدة بشكل مباشر وغير مباشر. وتشير دراسات متزايدة إلى أن نقص فيتامين د قد يرتبط بتغيرات لاجينية طويلة الأمد تشمل أنماط مثيلة غير طبيعية في جينات مرتبطة بالاستجابة للضغط العصبي والتنظيم العصبي، مثل BDNF و NR3C1وVDR وTPH2. كذلك، قد تؤثر تعدديات الأشكال الشائعة في جينVDR ، بما في ذلك FokI و BsmI و ApaI وTaqI، في القابلية الفردية للإصابة بالاكتئاب والاستجابة للعلاج، مع وجود اختلافات ملحوظة بين المجموعات العرقية المختلفة.تدعم الأدلة الحالية فرضية أن نقص فيتامين د قد يمثل عاملاً مساهماً في الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب الاكتئاب الرئيسي، إلى جانب العوامل الوراثية والبيئية الأخرى، وليس مجرد ظاهرة مصاحبة له. وقد يشكل تقييم حالة فيتامين د وتصحيح النقص لدى المرضى جزءاً من نهج علاجي تكميلي منخفض التكلفة وعالي الأمان. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى تجارب سريرية عشوائية محكمة واسعة النطاق تشمل مجموعات سكانية متنوعة، مع دمج التحليلات الجينية واللاجينية، لتحديد الدور السببي لفيتامين د وتطوير استراتيجيات وقائية وعلاجية أكثر تخصيصاً في المستقبل.

الكلمات المفتاحية: نقص فيتامين د، اضطراب الاكتئاب الرئيسي، مستقبل فيتامين د، علم الوراثة اللاجينية، السيروتونين، الالتهاب العصبي، BDNF، الإجهاد التأكسدي، التطبيقات التقنية الحيوية.

Résumé

Le trouble dépressif majeur (TDM) touche plus de 280 millions de personnes dans le monde et constitue l'une des premières causes d'incapacité, mais un tiers des patients ne répondent pas aux antidépresseurs classiques. Parallèlement, la carence en vitamine D a atteint des proportions pandémiques, affectant environ 40-50 % de la population mondiale. Les études épidémiologiques associent constamment un faible statut en vitamine D à un risque accru de dépression, mais les mécanismes moléculaires sous-jacents restent mal compris.Cette thèse vise à synthétiser les preuves moléculaires et épigénétiques reliant la carence en vitamine D à la physiopathologie du TDM, à évaluer si cette relation est causale ou conséquence, et à explorer les applications biotechnologiques pour le développement de biomarqueurs et une thérapie personnalisée.La vitamine D, par l'intermédiaire de son récepteur nucléaire VDR, régule plusieurs voies neurobiologiques : elle augmente la synthèse de sérotonine en induisant TPH2 tout en supprimant MAO-A et SERT ; inhibe la neuroinflammation en bloquant NF-κB et en favorisant la polarisation microgliale M2 ; stimule l'expression du BDNF et d'autres facteurs neurotrophiques ; et exerce des effets antioxydants directs et indirects. La carence en vitamine D induit des altérations épigénétiques durables, notamment une hyperméthylation des promoteurs de BDNF, NR3C1, VDR et TPH2, créant un état de « résistance épigénétique à la vitamine D ». Les polymorphismes fonctionnels du gène VDR (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) modulent la susceptibilité individuelle, avec des allèles de risque présentant une variabilité ethnique marquée. La relation est bidirectionnelle, formant un cercle vicieux auto-entretenu.La carence en vitamine D n'est pas un simple épiphénomène mais un contributeur actif au TDM. Le dépistage de la carence et une supplémentation personnalisée (2 000-4 000 UI/jour, avec des doses plus élevées pour les porteurs de FokI ff) constituent une stratégie adjuvante sûre et rentable. Des essais randomisés contrôlés multi-ethniques intégrant le génotypage du VDR et les résultats épigénétiques sont nécessaires pour traduire ces connaissances en prévention et traitement personnalisés.

Mots-clés : carence en vitamine D, trouble dépressif majeur, VDR, épigénétique, sérotonine, neuroinflammation, BDNF, stress oxydatif, applications biotechnologiques.