

# A depresszió biomarkereinek vizsgálata

Doktori értekezés

**Halmai Zsuzsa**

Semmelweis Egyetem  
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Anna, Ph.D., habil. egyetemi docens,

Hivatalos bírálók: Dr. Unoka Zsolt Szabolcs, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Kabai Péter, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc, DSc., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Polgár Patrícia, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Speer Gábor, Ph.D., ambulanciavezető  
főorvos

Budapest  
2015

## 1. Tartalom

Ábrák jegyzéke .....	5
Rövidítések jegyzéke .....	6
<b>2. Bevezető</b> .....	9
<b>3. Irodalmi háttér</b> .....	11
3.1 A hangulatzavarok klasszifikációjának múltja és jelene .....	11
3.2 A hangulatzavarokat jellemző epizódok típusai és tünetei .....	14
3.2.1 A hangulatzavarok típusai.....	14
3.2.2 A hangulatzavarok tünetei a különböző epizódokban .....	15
3.3 A hangulatzavarok epidemiológiája és lefolyása .....	18
3.3.1 A hangulatzavarok epidemiológiája .....	18
3.3.2 A hangulatzavarok lefolyása és kórkiemelete.....	20
3.4 A hangulatzavarok neurobiológiai háttere .....	21
3.4.1 Neurobiológiai eltérések vizsgálata .....	21
3.4.1.1. A hangulatzavarok neurokémiai háttere .....	22
3.4.1.2. A hangulatzavarokhoz társuló strukturális és funkcionális (aktivitásbeli) eltérések .....	24
3.4.2 A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szerepe a depresszió patogenezisében .....	26
3.4.3 Purinerg jelátvitel.....	28
3.5 A hangulatzavarok genetikai háttere .....	30
3.5.1 A hangulatzavarok örökletessége családvizsgálatok alapján.....	31
3.5.2 Kandidáns génvizsgálatok .....	32
3.5.2.1. A monoamin rendszer kandidáns génjei .....	33
Szerotonin transzporter gén (SLC6A4/SERT/5HTT) .....	33
A szerotonin transzporter gén promóter (5-HTTLPR) polimorfizmusa .....	33
A szerotonin transzporter gén intron-2 (STin2) polimorfizmusa..	35
A szerotonin receptor-2A génje (HTR2A).....	35
A triptofán hidroxiláz-2 (TPH2).....	36
A dopamin transzporter (SLC6A3, DAT).....	36
3.5.2.2. Növekedési faktorok (BDNF, VEGF) .....	37
Az agyi-eredetű neurotrofikus hormon (BDNF) .....	37
A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) .....	37

3.5.3	Teljes genomi asszociáció-vizsgálatok (GWAS) és kapcsoltsági analízisek.....	38
3.5.4	A P2RX7 génje és hangulatzavarokban betöltött szerepe .....	39
3.5.5	MikroRNS-kötőhely polimorfizmusok.....	42
3.6	A depressziós epizód súlyosságának kérdőíves vizsgálati módszerei.....	46
3.6.1	A Hamilton Depresszió Skála (HRSD).....	46
3.6.2	A Zung Önértékelő Depresszió Skála (ZDS vagy Zung WWK).....	47
3.6.3	A Depresszió Szűrő Kérdőív (CES-D) .....	47
<b>4.</b>	<b>Célkitűzések</b> .....	<b>49</b>
4.1	A periférián mérhető VEGF fehérjeszint mint lehetséges terápiás prediktor ..	49
4.2	A P2RX7 genetikai polimorfizmusai mint a depresszió lehetséges rizikófaktorai .....	49
<b>5.</b>	<b>Módszerek</b> .....	<b>50</b>
5.1	A vizsgálatokban résztvevő személyek.....	50
5.1.1	A VEGF perifériás fehérjeszint vizsgálatok betegmintája.....	51
	A „kezelésre reagáló” és a „kezelésre nem reagáló” betegcsoportok definíciója .....	52
5.1.2	A genetikai markerek vizsgálataiban résztvevő személyek.....	53
	A ’korra-korrigált’ kontroll csoport definiálása .....	54
5.2	A depresszió és a szorongás súlyosságát mérő eszközök.....	54
5.2.1	The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	54
5.2.2	A Montgomery–Åsberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS).....	55
5.3	A VEGF plazmaszint meghatározása.....	55
5.4	DNS vizsgálatok.....	55
5.4.1	A kódolási rendszer.....	55
5.4.2	DNS mintavétel.....	56
5.4.3	Genetikai vizsgálatok.....	56
5.5	Statisztikai próbák .....	57
5.6	Fenotípusos és genetikai validálás .....	58
<b>6.</b>	<b>Eredmények</b> .....	<b>61</b>
6.1	A periférián mérhető VEGF fehérjeszint mint lehetséges terápiás prediktor <sup>I</sup> ..	61
6.1.1	A VEGF fehérje plazma-szintje kezelés előtt és után.....	61
6.1.2	A kezdeti VEGF plazma-szint mint a terápiás hatékonyság lehetséges biomarkere .....	64
6.2	A P2RX7 polimorfizmusok mint lehetséges öröklött rizikófaktorok .....	65
6.2.1	A P2RX7 gén polimorfizmusok eset-kontroll vizsgálata .....	65
6.2.1.1.	A P2RX7 exon polimorfizmusának vizsgálata <sup>II</sup> .....	65

6.2.1.2. A P2RX7 putatív mikroRNS kötőhely polimorfizmusának vizsgálata és az exon polimorfizmus első eset-kontroll elemzésének replikációja <sup>III</sup> .....	66
6.2.2 A hangulatzavarok lehetséges endofenotípusai .....	68
6.2.2.1. A P2RX7 exon polimorfizmus hatása a depresszió és szorongás tünet súlyosságára klinikai és kontroll mintákban <sup>II</sup> .....	69
6.2.2.2. A P2RX7 exon polimorfizmus asszociációk finom-elemzése a klinikai státusz alapján <sup>II</sup> .....	71
A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakcióelemzése .....	73
6.2.2.3. A P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) és a tünet súlyosság asszociáció vizsgálata a kiterjesztett mintán <sup>III</sup> .....	75
A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakcióelemzése a kiterjesztett mintán .....	78
6.2.2.4. A P2RX7 mikroRNS kötőhely polimorfizmus dimenzionális vizsgálata <sup>III</sup> .....	79
A klinikai státusz és a P2RX7 mikroRNS polimorfizmus (rs1653625) interakcióelemzése .....	81
<b>7. Megbeszélés</b> .....	83
7.1 A VEGF fehérjés szint mint a terápiás válasz új biomarkere .....	83
7.2 A P2RX7 génvariánsok mint a depresszió genetikai markerei .....	86
7.2.1 A P2RX7 receptor és a hangulati zavarok .....	86
7.2.2 A P2RX7 gén polimorfizmusok eset-kontroll vizsgálata .....	87
7.2.3 A P2RX7 exon és mikroRNS kötőhely polimorfizmusainak dimenzionális vizsgálata .....	90
<b>8. Következtetések</b> .....	93
<b>9. Összefoglalás</b> .....	95
<b>10. Summary</b> .....	96
<b>11. Irodalomjegyzék</b> .....	97
<b>12. Saját publikációk jegyzéke</b> .....	116
12.1 A dolgozat alapját képező közlemények .....	116
12.2 A dolgozathoz szorosan nem kapcsolódó közlemények .....	116
<b>13. Köszönetnyilvánítás</b> .....	117
Táblázatok jegyzéke .....	119

## Ábrák jegyzéke

1. **ábra:** A mikroRNS polimorfizmusok feltételezett biológiai hatásmechanizmusa a HTR1B target gén és a miR-96 mikroRNS gén esetében.....44
2. **ábra:** A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakciós hatása a HADS depresszió pontszámokra.....74
3. **ábra:** A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) polimorfizmus hatása a HADS depresszió pontszámokra az MDD, a BPD és a 'korra-korrigált' kontroll csoportokban.....79
4. **ábra:** A klinikai státusz és az rs1653625 polimorfizmus hatása a HADS depresszió pontszámokra az MDD, BPD és 'korra-korrigált' kontroll alcsoportokban .....82

**Rövidítések jegyzéke**

<b>5-HT</b>	5-hidroxi-triptamin (szerotonin)
<b>ACC</b>	Anterior Cingulate Cortex (anterior cinguláris kéreg)
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropic Hormone
<b>AD</b>	Antidepresszívum
<b>BA</b>	Brodman area
<b>BDNF</b>	Brain-derived Neurotrophic Factor (agyi eredetű neurotrofikus faktor)
<b>BMI</b>	Body Mass Index (testtömeg index)
<b>BPD</b>	Bipolar Disorder (bipoláris betegség/zavar)
<b>cAMP</b>	ciklikus Adenozin Monofoszfát
<b>CREB</b>	cAMP Responsive Element Binding Protein (cAMP hatásra válaszoló elemhez kötődő fehérje)
<b>CRH</b>	Corticotropin-releasing Hormone
<b>CSF</b>	Cerebrospinális folyadék (liquor)
<b>DA</b>	Dopamin
<b>DALY</b>	Disability Adjusted Life Years: a korai halálozás következtében elvesztett éveket (YLL – <i>'Years of Life Lost'</i> ), tehát a mortalitást, valamint a károsodott egészségi állapotban leélt éveket (YLD – <i>'Years Lived with Disability'</i> ), vagyis a morbiditást összegző mutató. Egy "DALY" egyenlő egy olyan életévnyi veszteséggel, amit teljes egészségben lehetett volna megélni.
<b>DIS</b>	Diagnostic Interview Schedule (strukturált kérdőív, amely a DSM-IV. szerinti diagnózis felállítását teszi lehetővé)
<b>DLPFC</b>	Dorsolateral Prefrontal Cortex (dorzolaterális prefrontális kéreg)
<b>DSM-IV-TR</b>	a „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” 4. kiadásának módosított változata (Text Revision)
<b>DST</b>	Dexamethasone Suppression Test
<b>ECT</b>	Elektrokonvulzív Terápia
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (enzimhez kötött immunszorbens – egyfajta immunanalitikai – módszer)
<b>EPC</b>	Endothelial Progenitor Cells (endoteliális progenitor sejt)
<b>fMRI</b>	functional Magnetic Resonance Imaging (funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat)

<b>GWAS</b>	Genome-Wide Association Study (teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálat)
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale (Kórházi Szorongás és Depresszió Skála)
<b>HADS-a</b>	HADS anxiety (HADS szorongás alskála)
<b>HADS-d</b>	HADS depression (HADS depresszió alskála)
<b>HPA</b>	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg tengely)
<b>MADRS</b>	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Montgomery-Åsberg Depresszió Pontozó Skála)
<b>MDD</b>	Major Depression Disorder (unipoláris major depresszió)
<b>MDE</b>	major depressziós epizód
<b>mGluR</b>	metabotropic Glutamate Receptors (metabotróp glutamát receptorok)
<b>NA</b>	noradrenalin
<b>NMDAR</b>	N-metil D-aszpartát típusú glutamát receptor
<b>OFC</b>	Orbitofrontal Cortex (orbitofrontális kéreg)
<b>P2RX7</b>	Purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel-7 (purin receptor P2X, ligand-függő ion-csatorna-7)
<b>PFC</b>	Prefrontal Cortex (prefrontális kéreg)
<b>PIGF</b>	Placental growth factor [placentáris (méhlepény-eredetű) növekedési faktor]
<b>SERT</b>	Szerotonin Transzporter
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism (egyponos nukleotidpolimorfizmus)
<b>SNRI</b>	Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (szerotonin-noradrenalin visszavétel gátló)
<b>SSRI</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (szelektív szerotonin visszavétel gátló)
<b>TCA</b>	Tricyclic Antidepressant (triciklikus antidepressívum)
<b>TRH</b>	Thyrotropin-releasing Hormone (tirotropint felszabadító hormon)
<b>TSH</b>	Thyroid-stimulating Hormone (pajzsmirigy-stimuláló hormon)
<b>UTR</b>	Untranslated Region (a gén nem transzlálódó, fehérjévé nem átíródó régiója)
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor)

<b>VGF</b>	VGF neuropeptid (az elnevezés nem mozaikszó)
<b>VLPFC</b>	Ventrolateral Prefrontal Cortex (ventrolaterális prefrontális kéreg)
<b>WHO</b>	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)



## 2. Bevezető

A hangulatzavarok csoportjába sorolt kórképek a leggyakoribb pszichiátriai betegségek közé tartoznak, melyek típusosan viszonylag korai kezdetűek és krónikus lefolyásúak. Ennek megfelelően – a velük járó személyes szenvedésen túl – a hozzájuk kapcsolódó direkt (kórházi kezelés, gyógyszerek) és indirekt költségek (a munkaképtelenség, illetve a korai halálozás miatt elvesztett termelőerő) is tekintélyes anyagi terhet rónak a különböző nemzetek költségvetésére. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslései szerint 2020-ra nemzetközi viszonylatban a depresszió lesz a második legfőbb oka a megváltozott munkaképességnek, az egészségügyi költségvetést terhelő kiadásoknak és a korai halálozásnak (European Communities, 2004). Sajnálatos módon a jelenleg rendelkezésre álló terápiás eszköztár használatával a major depressziós betegek kezelése csak részlegesen tekinthető megoldottnak, mivel a páciensek tekintélyes hányada egyáltalán nem, vagy csak kismértékben reagál a gyógyszeres terápiára. További problémát okoz a mellékhatások miatt vagy egyéb okokból megjelenő terápiás együttműködés hiánya (Gitlin 2006, Weizman és mtsai 2012). A hangulatzavarok kóroktanának kutatása évtizedek óta intenzíven művelt ága az orvostudománynak. Ezen belül is többféle módszertani megközelítés létezik, melyek egyike a különféle hangulatzavarok genetikai meghatározottságát vizsgálja. A pszichiátriai genetikai kutatás eredményei egyrészt hozzásegíthetnek azon vulnérabilis személyek azonosításához, akik stresszhelyzetek hatására depresszióval „reagálnak”, másrészt olyan új molekuláris targetekre hívhatják fel a figyelmet, melyeket az innovatív gyógyszerfejlesztők felhasználhatnak a jövő antidepresszívumainak megtervezésénél.

A dolgozatom alapjául szolgáló vizsgálatokat major depressziós epizódban szenvedő betegpopulációban végeztük el azzal a céllal, hogy két, potenciális biomarker szerepét jobban megismerhessük. Az egyik biomarker egy fehérje, a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) perifériás szintje, melyet a terápiás válasszal összefüggésben elemeztünk. A másik vizsgált marker genetikai jellegű, és a depresszióra való hajlam öröklött rizikófaktoraként esetlegesen segíthetné a korai diagnózis felállítását. A P2RX7 gén-polimorfizmusok és a depresszió asszociációját szakirodalmi adatok vetették fel. Egyes vizsgálati eredmények alapján mind a VEGF,

mind pedig a P2RX7 gén terméke szerepet játszhat a hangulatzavarok kialakulásának patomechanizmusában.

Jelen munkámban eset-kontroll és dimenzionális modellben vizsgáltam a P2RX7 két polimorfizmusának esetleges asszociációját az unipoláris major depresszió (MDD) és a bipoláris zavar (BPD) előfordulásával. A vizsgált két polimorfizmus közül az egyik a szakirodalomból is ismert exon polimorfizmus (rs2230912), a másik egy feltételezett mikroRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625), melyet eddig mások még nem vizsgáltak.

### 3. Irodalmi háttér

#### 3.1 A hangulatzavarok klasszifikációjának múltja és jelene

A hangulatzavarokat – a szorongásos zavarokkal együtt – az affektív körképek közé soroljuk. Az ide tartozó körképeket a hangulat kóros mértékű változásai, illetve az ehhez társuló vegetatív és pszichomotoros zavarok jellemzik. Ennek megfelelően több tünet egyidejűleg és gyakran ciklikusan jelenik meg a beteg élete során (lásd pl. „*rekurrens unipoláris depresszió*”, „*szezonális affektív zavar*” vagy „*bipoláris zavar*”). A hangulati élet zavarainak klasszifikálására tett kísérletek végigkísérték az orvostudomány történetét, amelyet Hagop S. Akiskal (2009) hangulatzavarokról írt történeti összefoglalója alapján mutatok be részletesen. Amit napjainkban a hangulatzavarok tünettanárról tudunk, azt már jórészt az ókori görög és római gyógyítók is feljegyezték, akik megalkották a melankólia és a mánia kifejezését, valamint leírták e két hangulati állapot kapcsolatát. A hangulatzavarokkal kapcsolatos modern teóriák – például azon francia és német iskolák munkái a 19. század második felében, amelyek hatást gyakoroltak a jelenlegi angol és észak-amerikai koncepciókra –, visszavezethetőek ezekhez az ókori elképzelésekhez.

A görögök úgy gondolták, hogy a betegség gyakran a komor melankolikus alkatból fakad, amely a lépet „fekete epe” (*melas+kholé*) kiválasztására készíti, és amely végül különböző agyi folyamatokon keresztül komor hangulathoz vezet. Vagyis feltehetőleg a görög orvosok – akik az elképzelést valószínűleg az ókori egyiptomiaktól kölcsönözték –, vetették fel először a mentális zavarok biokémiai hátterének létezését. Hippokratész (i.e. 460-357) a melankóliát a “fekete epe” túltengésének tulajdonította (Tringer 2005), amelyet az ételektől való irtózás, az álmatlanság, az ingerlékenység, a nyugtalanság és a reménytelenség érzése jellemez.

Galénosz (i.sz. 131-201) szerint a melankólia félelemben és lehangoltságban, az étellel való elégedetlenségben, valamint az emberek iránti gyűlöletben nyilvánul meg. Néhány száz évvel később egy másik római, Aureliánusz alátámasztotta az agresszió melankóliában betöltött szerepét, valamint kapcsolatát az öngyilkossággal, továbbá leírta, hogy a betegséget hogyan színezi a téveszmék. A rómaiak úgy gondolták, hogy – a veleszületett formán túl – a melankólia hátterében olyan környezeti tényezők is állhatnak, mint a mértéktelen borfogyasztás, az érzelmek (pl. szerelem) okozta lelki zavarok vagy az alvászavar.

Már az ókori görögök is feljegyezték a túlfűtött hangulattal párosuló dühöngő „őrület” állapotát, bár ez inkább utalt az izgatottsággal járó pszichózisok egy szélesebb csoportjára, semmint a pszichózis fogalmának ma használatos értelmezési keretére. Az epheszoszi Szóranosz figyelte meg a mánia és a melankólia tüneteinek egyidejű jelenlétét, vagyis az állandó álmatlanság és a harag, illetve a jókedv, időnként a lehangoltság és a jelentéktelenség érzésének ingadozó állapotát. Úgy tűnik, Szóranosz a mai nozológiai rendszerekben a „*kevert epizód*”-ként említett állapotot írta le.

Bár előtte már mások is utaltak rá, kappadókiai Aretaeusznak (i.sz. 150 k.) tulajdonítják a két fő patológiás hangulati állapot, vagyis mánia és melankólia közötti kapcsolat feltárását. Úgy vélte, a mánia kezdete és egyben része is a melankóliának. Oly módon jegyezte le a mánia legfőbb megnyilvánulási formáit, ahogyan azokat ma is ismerjük: a mániának számtalan formája létezik, amelyek közül a betegség csak az egyik. Leírta továbbá az extrém pszichotikus izgatottságot, amely tovább komplikálhatja a mánia fentebb említett klinikai képét: a beteg izgatottá, gyanakvóvá és irritálttá válhat, hallása „kiélesedhet”, zajokat, illetve fülzúgást észlelhet, esetleg vizuális hallucinációi vannak, melyeket rossz álmok és kontrollálatlan szexuális vágyak kísérhetnek; továbbá agresszívvé válhat, előfordulhat, hogy hangosan ordít, és ellensége lesz önmagának és másoknak is.

Robert Burton a *Melankólia anatómiája* (Anatomy of Melancholy, 1621) című könyve volt az első, amelyet szerzője teljes mértékben az affektív betegségek bemutatásának szentelt. Elképzelése szerint az affektív zavarok közé a betegségek széles spektruma tartozik, így magába foglalja a hangulatzavarokat, valamint számos olyan zavart is, amelyeket ma szomatiform zavaroknak tekintünk. Az „ok nélküli” melankólia leírása mellett Burton kategorizálta a szerelmi melankólia és a gyász különböző formáit is. Különösen az a jegyzéke figyelemre méltó, amelyben összetett módon rendszerezte a hangulatzavarok lehetséges okait (pl. étrend, alkoholfogyasztás, őszi időszak).

A német elmegyógyász, Emil Kraepelin – Karl Kahlbaum nyomdokain haladva – 1899-ben megjelenő tankönyvében első alkalommal választotta el a pszichózissal járó hangulatzavarokat (melyek ’mániás-depressziós téboly’ néven tartalmazták az unipoláris depressziót és a mániát, valamint a bipoláris lefolyást mutató hangulatzavarokat is) a nagypsichiátriai, szintén pszichózissal járó kórképek egyéb formáitól, mint például a szkizofrénia-csoportba tartozó betegségektől. Ez a tudománytörténeti mozzanat később „kraepelini dichotomia”-ként vonult be a

szakirodalomba, és közel 100 éven át uralta a pszichiátriai gyakorlatot és kutatásokat (Angst 2002, Tringer 2005). Ugyanakkor egyrészt az olyan klinikai tapasztalat, mint például a szkizoaffektív zavar önálló kategóriájának felállítása, melyben a diagnózishoz a szkizofrénia “A” tünetei és a hangulati tünetek együttes megléte szükséges (Heckers 2009), másrészt a közelmúlt modern genetikai megközelítéseit alkalmazó vizsgálatok eredményei (Doherty és mtsai 2012) arra utalnak, hogy a „kraepelini dichotómia” a gyakorlatban nehezen alkalmazható, így érvényessége megkérdőjelezhető.

A hangulatzavarok egységes halmazán belül a bipoláris alcsoport képzése a XIX. században történt meg. Jean-Philippe Esquirol (1840) volt az első pszichiáter a modern kori történelemben, aki megfigyelte a mánia és a depresszió alternáló megjelenését, ugyanakkor nem tekintette ezt a jelenséget különálló betegségnek. Egy másik francia pszichiáter, Jean-Pierre Falret volt az, aki ezt a klasszifikációs fordulatot 1851-ben végrehajtotta, vagyis a bipoláris betegséget (amit „la folie circulaire”-nek nevezett) egy új és különálló entitásként értelmezte (Angst 2002). A későbbiekben a bipoláris betegségek koncepciójára nagy hatást gyakoroltak Kleist, Leonhard és Angst kutatásai. A XX. század '50-es éveiben Kleist és tanítványa, Leonhard a súlyos (unipoláris) mániát és a depressziót unipoláris pszichózisnak tartotta, míg a bipoláris lefolyást ezek egy specifikus kapcsolatának. Ezt követően alakult ki az a ma is érvényben lévő szemlélet, amely a kórképek lefolyásán, illetve genetikai eredményeken alapul, és amely külön entitásként kezeli a bipoláris betegséget, az unipoláris mániát és az unipoláris depressziót (Angst 2002).

A bipoláris II. zavar hivatalosan először az Amerikai Pszichiátriai Társaság által jegyzett Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders kategóriarendszer negyedik, némiképp módosított kiadásába (DSM-IV-TR) került be. Ezt a lépést David L. Dunner (1998) javasolta, aki összefoglaló közleményében tünettani és genetikai szempontok alapján választotta külön ezt a betegcsoportot a bipoláris I. és az unipoláris depresszív zavartól. Ennek megfelelően – a DSM-IV-TR kategorizációja szerint – az I-es típusú bipoláris zavar csoportja a mániás epizód fázisának megfelelően 6 önálló alcsoportra oszlik. Ez azt jelenti, hogy a diagnosztikai kategóriába sorolást a DSM-IV-TR a visszaeső beteg aktuális vagy legutóbbi fázisával írja le, amely lehet hipomán, mániás, kevert vagy depresszív – illetve előfordulhat olyan eset is, amikor a legutóbbi epizód meghatározhatatlan (MNO, vagyis „máshová nem osztályozott” kategória). Külön diagnosztikai kategória a bipoláris I. zavar azon esete, amikor egyetlen mániás epizód jelentkezik, miközben major depresszív epizód korábban sosem fordult elő.

Szintén a DSM-IV-TR klasszifikációja szerint a II. típusú zavart egyfelől egy vagy több (visszatérő) major depresszív zavar, másfelől a beteg aktuális állapotában vagy az anamnézisében legalább egy hipomán epizód előfordulása jellemzi.

A hangulatzavarok jelenlegi klasszifikációját tehát nem tekinthetjük véglegesnek. Napjainkban is számos ajánlás és teória szól amellett, hogy a bipoláris spektrumot további diagnózisokkal kell kiegészíteni, mivel a betegek egy tekintélyes hányada a DSM-IV-ben szereplő „MNO” („máshová nem osztályozott”) kategóriába tartozik, amely azonban csak részlegesen kidolgozott (Akiskal 2003, 2007, 2011). A 2013-ban bevezetésre kerülő DSM-5-ben komoly változások történtek a bipoláris betegségek klasszifikációjában. Így például a DSM-IV-ben közös fejezetben tárgyalt unipoláris major depresszió és bipoláris zavar a DSM-5-ben már külön fejezetben kerül bemutatásra. Emellett lehetőség nyílt a diagnózis felállítása során a szubszindromális (subthreshold) hipomániás epizódok figyelembevételére is. Korábbi vizsgálatok szerint – a szubszindromális hipomániát figyelembe véve –, az eddig unipoláris major depressziósnak diagnosztizált betegek kb. 40-50%-a bipolárisnak fog bizonyulni (Nusslock és Frank 2011).

Tekintetbe véve tehát azt a tényt, hogy a DSM-5-ben (APA 2013, 150-2) bipolárisnak kódolható az, akinek volt major depressziós epizódja és egy olyan – a depressziós epizóddal időben át nem fedő – szubszindromális hipomániája, ami vagy az idő-, vagy a tünetkritérium alapján nem elégítette ki a hipomániát, megjósolható, hogy a bipoláris betegségek prevalenciája nagymértékben nőni fog az unipoláris betegség prevalenciájának „rovására”. Ehhez hasonló jelenség az elmúlt évtizedekben is megfigyelhető volt: Stahl adatai szerint míg korábban a hangulatzavarban szenvedő betegek 86%-át unipoláris depressziósnak (MDD) diagnosztizálták, addig manapság ez az arány 50%. Ennek megfelelően a bipoláris spektrumba tartozó betegek aránya jelentősen nőtt, amit az magyaráz, hogy a korábban MDD-snek diagnosztizált betegek a mai nomenklatúra szerint bipoláris II. zavarban szenvednek (Stahl 2008).

## **3.2 A hangulatzavarokat jellemző epizódok típusai és tünetei**

### **3.2.1 A hangulatzavarok típusai**

A klinikai és az alapkutatói gyakorlatban (pl. genetikai és képalkotó vizsgálatokban) leginkább – a már korábban említett – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders kategóriarendszert (DSM-IV-TR) használják. A jelenleg érvényben lévő változat az egyes hangulatzavarokat egyrészt az aktuális (vagy legutóbbi) epizódot

jellemző érzelmi-hangulati patológia eltérésének „pólusa” és „jellege” alapján tárgyalja. Az epizód „pólusa” alapján *depresszió*, (*hipo*)*mánia*, illetve a két tünettan egyidejű jelenléte esetén *kevert epizód* kódolható. A „jelleg” vonatkozhat az epizód súlyosságára és/vagy a domináns tünettanra (pl. pszichotikus tünetekkel járó, katatóniás, melankóliás, ill. atípusos depresszió), valamint a megjelenés idejére (pl. posztpartum kezdet) is. A DSM-IV-TR a hangulati zavarokat a hosszmetzeti klinikai kép alapján szintén klasszifikálja. Egyes kórképek nyilvánvalóan csak a hosszmetzeti kép alapján diagnosztizálhatóak, mint például a visszatérő major depresszív zavar vagy a bipoláris kórképek, továbbá az olyan pontosító kitételek is fontosak lehetnek, mint a „*szazonális jelleg*”, a „*rapid ciklus*” vagy a „*visszatérő rövid depresszív zavar*”. Az egyes krónikus lefolyású és enyhe tünetsúlyossággal bíró formák (pl. disztímia, ciklotímia) külön kódolhatóak (Stahl 2008). Bár a DSM-IV-TR klasszifikációs szemléletében feltűnik a tünettan alapján való diagnosztizálás lehetősége (lásd melankóliás vagy atípusos depresszió), egyes korábban a klinikai gyakorlatban önálló entitásként diagnosztizálható tünetegyüttesek (pl. involúciós depresszió) nem szerepelnek benne (Tringer 2005).

A DSM-IV-TR használatával a hangulatzavarok (feltételezett) kóroktani magyarázatára is lehetőség van, így külön jelölhető az egészségi állapot miatti, valamint a pszichoaktív szerek okozta hangulatzavar (APA 2001). Ennek megfelelően a DSM-IV-TR-ben bizonyos mértékig tovább él az a hangulatzavarok etiopatogenetikai megközelítése, miszerint a depresszió felosztható endogén, exogén (más néven reaktív, pszichogén vagy neurotikus) és szomatogén (részben szomatikus okokra visszavezethető) típusokra (Tringer, 2005). Ez a felosztás az endogén csoportba az ismeretlen eredetű (vagy az idegrendszer nem pontosan vizsgálható/megfogható eltéréseiből levezethető) eseteket sorolta, míg az exogén csoportba azok az esetek kerültek, melyek során egy sérülékeny (neurotikus) személyiség valamilyen stressz hatására depresszióval reagált. A szomatogén csoportba a testi betegségekhez társuló eseteket sorolták (Paykel 2008, Tringer 2005).

### **3.2.2 A hangulatzavarok tünetei a különböző epizódokban**

Az orvosi terminológia szerint megkülönböztetünk vonás (trait) és állapot (state) markereket. Az előbbi csoportba olyan markerek tartoznak, melyek az adott betegség teljes lefolyása során, míg az állapot jellegű markerek csak a betegség bizonyos – leginkább aktív – szakaszaiban mérhetőek (Friedman és mtsai 2006). Mivel a hangulatzavarok típusosan epizodikus lefolyást mutatnak, ezért kutatási szempontból a vonás markerek azonosítása mellett fontos az állapot jellegű markerek azonosítása is.

Ennek megfelelően a disszertáció alapjául szolgáló vizsgálatokban is olyan markereket igyekeztünk azonosítani, melyek függetlenek voltak attól, hogy a hangulatzavarnak épp melyik epizódjában szenvedtek a betegek (P2RX7 polimorfizmusok), vagy ellenkezőleg, az aktuális fázissal függtek össze (perifériás VEGF szint).

Mivel a hangulatzavarokban jelentkező különböző epizódokat markánsan eltérő tünetek jellemzik, így ezek ismerete kiemelkedő jelentőségű a pontos diagnózis és a megfelelő terápia kiválasztásának szempontjából. Ennek okán a következőkben – Tringer (2005) és Tölgyes (2003) munkáit felhasználva – a hangulatzavarok tüneteit epizódok szerint csoportosítva tekintem át.

**Depressziós epizód**ban a beteg hangulata az enyhe kedvetlenségtől a mély lehangoltságon át az érzelmi stuporig terjedhet, melyet a külső események sem tudnak pozitív irányba terelni (utóbbi alól kivételt jelent a DSM szerinti „atípusos” depresszió). A beteg mozgásában a pszichomotoros gátoltság lesz úrrá („*retardált depresszió*”), vagy esetenként éppen ellenkezőleg, a heves szorongás következtében kifejezett nyugtalanság, izgatottság figyelhető meg, súlyosabb esetben nem képes egyhelyben nyugodtan ülni („*agitált depresszió*”). Beszéde lassú és halk (miközben hiányosan vagy egyáltalán nem gesztikulál), tartalmilag elszegényedett, és gyakran ad egyszavas válaszokat a kérdésekre.

Az érzelmi állapotot gyakran az érdeklődés és az örömképesség csökkenése, esetleg teljes elvesztése jellemzi. A depressziós beteg boldogtalannak és reménytelennek éli meg magát, a korábban örömmel végzett tevékenységei, hobbijai iránt nem érez lelkesedést, gyakran arról számol be, hogy környezete iránt „nincsenek érzései”.

A depressziós beteg gondolkodása, felfogása lelassul, élményfeldolgozása zavart, döntési helyzetekben tanácstalan. Az esetek nagy részében a betegek koncentrációzavarról és feledékenységről számolnak be („*pszeudodemencia*”). A memória szelektíven működik, a beteg csak a kellemetlen eseményekre emlékezik vissza, azokra, amikor sikertelen és lehangolt volt. Önértékelése és önbizalma csökkent, a világról és a jövőről negatív képet alakít ki, gondolatai a veszteségek, a büntudat, az öngyilkosság és a halál körül járnak.

Depressziós epizódban a késztetések és a cselekvések gátlása következik be, szinte minden betegnél megjelenik a motiváció és az energia csökkenése. Enyhébb esetekben fáradtság, fásultság jelenik meg, a beteg megszokott feladatait is nehezen látja el, amely nagy erőfeszítést igényel a részéről, és nem ritka, hogy tevékenységeit



félbehagyja. Súlyosabb esetekben a beteg munkaképtelen, esetleg még önellátása is zavart szenved.

A leggyakoribb és legkorábbi szomatikus-vegetatív tünet az alvászavar, amely megnyilvánulhat elalvási zavarban, gyakori felébredésben vagy korai ébredésben. Az étvágy rendszerint csökken, amely fogyáshoz vezet (az atípusos depressziót ezzel szemben hiperszomnia és hiperfágia jellemzi). A szexuális készletés csökkenhet vagy akár el is tűnhet. Mindezek mellett a beteget más, szubjektív testi panaszok is kínozzhatják, leggyakrabban a fej, a gerinc, a mellkas, a has és a végtagok területén (lásd „larvált depresszió”). A depresszió súlyosbodásával párhuzamosan a vegetatív tünetek is egyre kifejezettebbekké válnak.

Tekintettel arra, hogy unipoláris major depresszióban (MDD) az egyetlen, míg bipoláris zavarban (BPD) a gyakoribb hangulati epizód a depressziós epizód, így gyakorlati jelentősége van annak a néhány tünettani különbségnek az aktuális depressziós epizód tekintetében, ami segítséget nyújthat a két kórkép (MDD, ill. BPD) elkülönítésében. Így a bipoláris betegek depressziós epizódját inkább hirtelen kezdet, pszichomotoros retardáció és hypersomnia, míg az unipoláris depressziós betegek depressziós epizódját elhúzódó, alattomos kezdet, pszichomotoros agitáció és insomnia jellemzi. További különbség, hogy a BPD-s betegek depressziós epizódja típusosan rövidebb, általában 3-6 hónap, mint az MDD-s betegeké, akiknél ez 3-12 hónap (Akiskal 2009).

**Mániás epizód**ban a hangulati szint kórosan megemelkedik, amely a jókedvtől az extatikus elragadtatásig terjedhet. Szélsőséges esetekben inkább ingerlékenységgel, kellemetlen feszültséggel jár együtt, a beteg frusztrációra könnyen reagálhat agresszióval. A beteg sokat nevetgél, viccelődik, hangulata emelkedett, eufóriás.

A mániás beteg aktivitása fokozott, állandóan tevékenykedik, a folyamatosan felbukkanó újabb és újabb ötletek miatt azonban dolgainak egy részét befejezetlenül hagyja. Mindezek mellett azonban, ha ambiciózus terveit megghiúsítják, fenyegetővé, támadóvá válhat. Túlzottan aktív, ezt azonban nem kíséri a tevékenységek magas hatékonysága. Ítélnőképessége sérül, erejét túlbecsülheti, ennek következtében pedig felelőtlen vállalkozásokba foghat, kölcsönöket vehet fel, túlzott költségekbe foghat.

A beteg szociális magatartására a kritikátlanág, a szociális normák megsértése jellemző: tőle nem megszokott módon, esetleg trágár stílusban beszélhet, szexuális célzásokat vagy ajánlatokat tehet. Gondolkodása felgyorsul, beszédével néha szinte követni sem tudja a gondolatok áramlását (gondolatrohanás). A mániás beteg sokat

beszél, gyakran félbeszakítani is nehéz, gyakoriak a szójátékok és a tréfálkozások. Felfogása gyors, de pontatlan és felületes. Az új dolgok megragadják a képzeletét, ugyanakkor egy téma tartósan nem köti le, könnyen elterelődik a figyelme. Súlyosabb állapotban a beszédtempó tovább fokozódik, a mondanivaló egyre nehezebben követhető, az asszociációk fellazulnak, amely pedig másodlagos inkoherenca kialakulásához vezethet.

A beteg éntudata kibővül (egodiasztolé), önértékelése felfokozott, úgy gondolja, munkája kiemelkedő, gondolatai pedig eredetiek. Mivel mindenre képesnek érzi magát – súlyosabb esetben akár megalomán téveszmék is felléphetnek –, expanzív, grandiózus terveket szőhet, és kockázatos vállalkozásokba foghat. Előfordul, hogy a beteg az emlékeit az éppen aktuális hangulatának megfelelően torzítja, nem ritka, hogy konfabulál.

A beteg alvásigénye lecsökken, korán ébred, tele életkedvvel és tettvágygal. Étvágya kétféle lehet: egyrészt fokozódhat, és mohón, a konvenciókat figyelmen kívül hagyva étkezhet, másrészt azonban a sok elfoglaltság miatt előfordulhat, hogy nem jut ideje az evésre, aminek fogyás lehet a következménye. A depressziós epizóddal ellentétben a szexuális készítés szintén fokozottá válhat, szexuális viselkedése gátlástalan lehet (promiszkuitás).

**Kevert epizód**ról akkor beszélhetünk, ha bizonyos depresszióra és mániára utaló tünetek egyidőben vannak jelen, és amelynek kétféle megjelenési formája ismeretes. „*Gátolt mánia*” esetén a pszichomotoros gátoltságot emelkedett hangulat kísérheti, míg a gyakrabban előforduló „*agitált depresszió*”-nál a depressziós hangulathoz kelletlenség, ingerlékenység, hiperaktivitás és motoros felgyorsultság társulhat. A kevert epizód gyakoribb bipoláris, mint unipoláris major depresszióban szenvedő betegek között (Benazzi 2008).

### **3.3 A hangulatzavarok epidemiológiája és lefolyása**

#### **3.3.1 A hangulatzavarok epidemiológiája**

A WHO előrejelzése szerint 2020-ra minden korcsoportban és mindkét nemből – a kardiovaszkuláris betegségek mellett – a depresszió lesz világszerte az „egészségkárosodással korrigált életévek” (DALY) leggyakoribb oka, mely jelzi a probléma hatalmas mértékű népegészségügyi jelentőségét (Murray és Lopez 1997). Ennek megfelelően a hangulatzavarban szenvedők kezelése anyagilag is hatalmas áldozatokat követel az egészségügyi költségvetésből. Például az Egyesült Államokban a

depresszióval kapcsolatos költségek (amelyek a közvetlen egészségügyi kiadásokból, ill. a szuicidiumok és a betegségek okozta munkahelyi kiesésből tevődtek össze) már 2000-ben is 83 milliárd dollárra rúgtak (Greenberg és mtsai 2003).

Fontos kiemelni, hogy a hangulatzavarok gyakran társulnak olyan szomatikus kórképekkel, mint például a kardiovaszkuláris megbetegedések, a gasztrointesztinális kórképek, a mozgásszervi megbetegedések, a veseelégtelenség, a diabetes mellitus vagy az allergia. A depressziós tünetek negatívan befolyásolhatják egyes szomatikus betegségek lefolyását, ugyanakkor a hatás fordított is lehet, vagyis a testi megbetegedések fokozhatják a depressziós tünetek megjelenési gyakoriságát, illetve intenzitását (Purebl és Kovács 2006).

Az 1. táblázat foglalja össze (Dome és mtsai 2012a, Rihmer és Angst 2009) a hangulatzavarok gyakorisági adatait kilenc nagy elemszámú reprezentatív vizsgálat adatai alapján, melyeket az USA-ban, Ausztráliában és Európában (köztük Szádóczky és munkatársai hazánkban) végeztek. Egy adott betegség élettartam prevalenciája azoknak az aránya a teljes populációhoz képest, akik aktuálisan vagy korábban bármikor a szóban forgó betegségben szenvednek, illetve szenvedtek.

Az *unipoláris major depresszió* élettartam prevalenciája az egyes szakirodalmi adatok alapján 5-17%, míg a *bipoláris-I.* betegségé 0 és 2,4% között, a *bipoláris-II.* betegségé pedig 0,3 és 4,8% között mozog (Dome és mtsai 2012a, Rihmer és Angst 2009). Az unipoláris major depressziós betegek között a nő-férfi arány: 2:1. Ugyanez a különbség megfigyelhető bipoláris-II betegségben is, míg a bipoláris-I-ben nincs különbség a nemi arányok között (Rihmer és Angst 2009).

**1. táblázat:** Élettartam prevalencia uni- és bipoláris zavarban szenvedőknél reprezentatív vizsgálatok adatai alapján.

	<b><i>Élettartam prevalencia</i></b> – nemzetközi adatok – (Rihmer és Angst, 2009)	<b><i>Élettartam prevalencia</i></b> – hazai adatok – (Szádóczky és mtsai, 1998)
<b><i>unipoláris major depresszió (MDD)</i></b>	5-17%	15,1%
<b><i>disztímiás zavar</i></b>	3-6%	4,5%
<b><i>teljes unipoláris spektrum</i></b> (MDD + disztímia + rövid rekurrens depresszió + minor depresszió)	20-25%	
<b><i>bipoláris-I. zavar</i></b>	1% (0-2,4%)	1,5%
<b><i>bipoláris-II. zavar</i></b>	1,1% (0,3-4,8%)	2,0%
<b><i>teljes bipoláris spektrum</i></b> (BPD-I. + BPD-II. + ciklotímia + hipománia)	2,6–7,8%	

Az unipoláris és bipoláris betegségek előfordulási gyakorisága kapcsán fontos megjegyezni, hogy a már korábban említett módon és okok miatt a jövőben feltehetően gyakrabban lesznek diagnosztizálva a bipoláris spektrumba tartozó kórképek (és fordítva, ritkábban az unipoláris spektrumba tartozók).

### **3.3.2 A hangulatzavarok lefolyása és kórkimenetele**

A hangulatzavarok közé tartozó kórképek krónikus lefolyásúak. Ennek megfelelően az MDD-ben szenvedők között azoknak az aránya, akiknek élete során az első depressziós epizódjuk után újabb depressziós epizódjuk alakul ki, kb. 50-85% (Eaton és mtsai 2008, Oquendo és mtsai 2004). Hasonlóan, a bipoláris betegek között az esetek túlnyomó részében (kb. 90%) a betegség lefolyását többszörös epizódok jellemzik – irodalmi ritkaságnak számít az egyszeri epizód, amit a későbbiekben nem követ újabb (Gitlin és Frye 2012, Perlis és mtsai 2006).

Az utánkövetéses vizsgálatokban a kezdetben unipoláris depressziósnak diagnosztizált betegek jelentős részénél (évente 1-3%-nál) (hipo)mániás állapot jelenik meg, ennek megfelelően diagnózisuk bipoláris-I., ill. II. zavar lesz (Angst és mtsai 2005, Gilman és mtsai 2012). Ehhez hasonlóan az unipoláris spektrumon belüli kórképek (MDD; disztímia; visszatérő rövid depresszív zavar; minor depresszió) diagnosztikai stabilitása is alacsony, vagyis gyakori, hogy a páciensek betegségtörténete

egy adott diagnózissal indul, de a későbbiekben már egy másik (súlyosabb) kategória tüneteit produkálják, így a diagnózisuk megváltozik (Benazzi 2006).

Fontos megjegyezni, hogy az affektív betegségekben szenvedőknek nemcsak az életminősége rosszabb egészséges társaiknál, hanem életkilátásaik is szerényebbek. Ennek megfelelően mind az uni-, mind a bipoláris betegek várható élettartama kb. 10 évvel marad el az átlagnépességétől (Chang és mtsai 2011). Ennek hátterében – a kifejezetten magasabb szuicid és baleseti halálozási rizikón túl (lásd lent) – főleg az affektív betegekben észlelhető emelkedett kardiovaszkuláris halálozási arány áll (Dome és mtsai 2012a, Kodesh és mtsai 2012, Osby és mtsai 2001, Roshanaei-Moghaddam és Katon 2009, Weiner és mtsai 2011).

A befejezett öngyilkosságot elkövetők 90%-a ún. nagypsichiátriai kórképben szenved (vagyis a DSM-IV szerinti I. tengelyen elhelyezhető diagnózisa van), ami leggyakrabban (60%) hangulatzavarok részeként megjelenő major depressziós epizód. Bipoláris betegek között a szuicid kísérletek élettartam prevalenciája 25-60%, míg a befejezett szuicidiumok gyakorisága a bipoláris populáción belül 4-20%. Ugyanezek a számok az unipoláris betegekben 15-40%, ill. 4-5%, szemben a teljes populációval, ahol ez az arány 3-5%, illetve kb. 1,5% (Dome és mtsai, 2012a, Hawton és van Heeringen 2009, Holma és mtsai 2010, Pompili és mtsai 2009). A bipoláris-I és II. zavarban szenvedők közel azonos eséllyel követnek el öngyilkossági kísérletet, míg a befejezett szuicidium kockázata magasabb a II. típusú bipoláris zavarban, mivel ők nagyobb arányban választanak kísérletükhöz magasabb letalitású módszereket (Dome és mtsai, 2012a).

### **3.4 A hangulatzavarok neurobiológiai háttere**

#### **3.4.1 Neurobiológiai eltérések vizsgálata**

A biológiai faktoroknak a hangulatzavarok patogenezisében betöltött szerepét már az ókorban felvetették. Az ezek vizsgálatához szükséges megbízható módszerek kb. az 1900-as évek elejétől állnak rendelkezésre. Kezdetben a neuroanatómiai és az elektrofiziológiai mérések szolgáltatottak eredményeket, majd a monoaminok perifériás szintjének meghatározásán keresztül napjainkra eljutottunk oda, hogy az idegtudomány igazi interdiszciplináris területté vált, melyet a vizsgálati módszerek széles eszköztára szolgál ki (Bondy 2002, Thase 2009). Az alábbiakban ennek rövid – és nem teljes körű – áttekintése következik.

A hangulatzavarokban észlelhető neurobiológiai eltéréseket vizsgáló tanulmányok alapvetően többféle, de egymástól természetesen nem elválasztható megközelítést alkalmaznak. Az egyik legfontosabb megközelítés az, amely az idegrendszer különböző transzmitter-rendszereinek, valamint ezekhez kapcsolódóan a másodlagos jelátviteli rendszerek molekuláris szintű eltéréseit igyekszik feltárni. Egy másik fontos megközelítésben a – leginkább agyi képalkotó módszerekkel (pl. CT; MRI; fMRI; NMR spektroszkópia), ritkábban EEG-vel végzett – vizsgálatok a hangulatzavarban szenvedők központi idegrendszerének strukturális eltéréseit, illetve az egyes struktúrák aktivitásbeli különbségeit figyelik meg és vetik össze egészséges kontroll személyekével. A hangulatzavarokra jellemző neurobiológiai eltérések vizsgálata történhet egyrészt betegcsoportokban, másrészt különböző állatmodellekben – ez utóbbi vizsgálatok esetén perifériás mintákból is, mint ahogyan azt például a vérlemezkék szerotonin transzporter denzitásának eltéréseit monitorozó vizsgálatokban teszik (Cowen 2008).

#### ***3.4.1.1. A hangulatzavarok neurokémiai háttere***

A hangulatzavarokban – neurokémiai szempontból – leginkább vizsgált transzmitter-rendszerek a „klasszikus” jelátvivő molekulákkal (pl. szerotonin (5-HT); dopamin (DA); noradrenalin (NA); acetilkolin és glutamát) működnek. A monomamin transzmitterek, melyek magukba foglalják a dopamin, a szerotonin és a noradrenalin rendszert, a hangulatzavarok egyik leggyakrabban vizsgált neurotranszmitterei.

A ***szerotonerg*** transzmisszió zavaraira utaló legjobban alátámasztott eredmények: a vérlemezkék csökkent 5-HT felvétele; a csökkent plazma triptofán szint (a triptofán az 5-HT szintézis előanyaga); az 5-HT<sub>1a</sub> receptor csökkent denzitása az agyban; valamint a csökkent prolaktin felszabadulás SSRI-ok adagolása esetén. Vannak kevésbé alátámasztott vizsgálati eredmények is a depresszióban észlelhető szerotonerg diszfunkciókról, például a vérlemezkék csökkent mértékű imipramin kötése (Cowen 2008). A szerotonerg transzmissziót csökkentő kísérleti elrendezések (így a triptofán-depléción, ill. a szerotonin szintézist gátló p-chlorophenylalanine adagolása) tünetmentes, de korábban depressziós epizódot már átélő, gyógyszermentes személyekben átmeneti, de kifejezett depressziós tünetek megjelenéséhez vezetnek. Végül az egyik legerősebb bizonyíték a szerotonerg rendszer érintettségére depresszióban az a tény, hogy a legelterjedtebb antidepresszívum családok (SSRI, SNRI, TCA) tagjai elsősorban a szerotonin transzportert gátolják (Artigas 2013, Cowen 2008).

A **noradrenerg** és a **dopaminerg rendszerek** hangulatzavarok patogenezisében betöltött szerepére többek között az utal, hogy a noradrenalin és a dopamin transzporter gátlók (pl. reboxetine, bupropion) hatékony antidepresszívumok, másrészt az ún. „depléciós” modellek használata során (melyekben a noradrenalin előanyagokban – fenilalanin, tirozin – szegény diétát, vagy a noradrenalin szintézist gátló molekulákat alkalmaznak) az aktuálisan tünetmentes, de korábban depresszióban szenvedő betegekben, valamint azokban, akiknek családi anamnézisében depresszió fordult elő, kiváltható hangulatromlás (Nikolaus és mtsai 2012, Ruhe és mtsai 2007).

Az **acetilkolinerg** transzmisszió, ezen belül mindkét acetilkolin receptor típuson (muszkarinos és nikotinos) folyó jelátvitel zavarára szintén számos jel utal hangulatzavarokban. Így például a muszkarinos receptor antagonistá szkopolamin erős antidepresszívumként működik, és több, a mindennapi gyakorlatban használt triciklikus antidepresszívum szintén antagonistaként működik ezeken a receptorokon. A nikotinos receptorok bizonyos típusainak agyi expressziója depressziósokban csökkent mértékű, ligandjai – érdekes módon mind az agonisták, mind az antagonisták – antidepresszív hatásúak, továbbá a receptor béta-2 alegységére KO egerekben egyes antidepresszívumok (pl. amitriptyline) hatása csökkent (Dome és mtsai 2010, Saricicek és mtsai 2012).

Az utóbbi években, felismerve a glutamát receptorok egy típusának (NMDAR) antagonistájaként ható ketamin, és az mGluR5 antagonisták gyors és kifejezett antidepresszáns hatását, illetve – a nem teljesen egyértelmű – eredményeket a glutamin/glutamát szintek MDD-ben és BPD-ben észlelhető eltéréseivel kapcsolatban, valószínűsíthető, hogy a **glutamaterg rendszer** is jelentős szerepet játszik a hangulatzavarok patogenezisében (Chung 2012, Li és mtsai 2012).

A neurokémiai vizsgáló módszerek egy speciális alcsoportját a különböző hormonrendszerek (pl. HPA, illetve TRH/TSH rendszerek) szuppressziós és stimulációs próbái reprezentálják. A HPA rendszer diszregulációját (leginkább túlaktiválódását) számos kísérletes eredmény igazolta depresszióban, főleg annak melankóliás altípusában (például a normálisnál magasabb glukokortikoid és ACTH szint a plazmában és a CSF-ben; emelkedett szabad kortizol szint a vizeletben; CRH szint emelkedés a CSF-ben). Ehhez a rendszerhez kapcsolódó szuppressziós próba a DST: depressziósokban a dexamethason adagolás kisebb mértékben csökkenti a kortizol szekréciót, mint nem depressziósokban; valamint a CRH stimulációs teszt: depresszióban a CRH kisebb mértékű ACTH választ provokál (Joynt és mtsai 2003,

Lamers és mtsai 2013, Schüle és mtsai 2009). A pajzsmirigyműködés rendellenessége mint a depresszió egyik háttérmechanizmusa szintén régóta ismert – ennek a hormonrendszernek egy, a depresszió kutatásban alkalmazott vizsgálati módszere a TRH stimulációs próba, melynek során a depressziósok csökkent TSH válasszal jellemezhetőek (Jackson 1998).

A fentiekén kívül számos egyéb neurokémiai rendszer (pl. hisztaminerg rendszer; egyes növekedési faktorok, mint a BDNF, a VEGF, a VGF; melatoninerg rendszer; purinerg rendszer) zavara merült fel mint a hangulatzavarokat magyarázó tényezők. Ezek közül részleteiben a VEGF és a purinerg rendszer hangulatzavarokkal kapcsolatos összefüggéseivel foglalkozom (lásd a 3.4.2 és a 3.4.3 alfejezeteket), tekintve, hogy ez a dolgozat szűkebb tárgya (Autry és Monteggia 2012, de Bodinat és mtsai 2010, Haas és mtsai 2008, Thakker-Varia és Alder, 2009).

#### ***3.4.1.2. A hangulatzavarokhoz társuló strukturális és funkcionális (aktivitásbeli) eltérések***

---

Képpalkotó módszerekkel elsősorban azokat a neurális elemeket vizsgálták hangulatzavarokban, melyek ezen betegségek tüneteinek neuroanatómiai szubsztrátumai lehetnek, így például szerepük lehet az érzelmek feldolgozásában és implicit vagy szándékos kontrolljában, illetve a jutalmazás („reward”) keresésben. Ennek megfelelően a vizsgálatok kiemelt célpontjai lettek egyes szubkortikális struktúrák (az amygdala és a ventrális striátum) és kortikális struktúrák is (mediális PFC; ACC; VLPFC; DLPFC) (Kupfer és mtsai 2012). A hangulatzavarokban észlelhető strukturális eltérések közül a legjobban alátámasztott – mind bipoláris, mind unipoláris betegekben – az anterior cinguláris régióban elhelyezkedő két terület, a BA25 és a BA24sg szürkeállományának volumencsökkenése. Ez az eltérés már a betegség lefolyásának korai szakaszában jelen van, valamint olyan egészséges fiatalokban is megfigyelhető, akiknek családjában előfordult hangulatbetegség. Jelen ismereteink szerint úgy tűnik, hogy az unipoláris major depresszió sikeres farmakoterápiája nem mérsékli az eltérést, míg a lítium (neurotrofikus hatásokkal rendelkező fázisprofilaktikum) a terápiára reagálókban képes visszafordítani azt. A legjobban ismert depresszióra hajlamosító genetikai variáns, vagyis az 5HTTLPR rövid változatának hordozása érdekes módon szintén összefüggést mutat a fenti területek csökkent térfogatával. Egyéb kortikális struktúrák eltéréseit szintén leírták hangulatzavarokban: ezek közül az OFC-t (BA11 és 47) érintő volumencsökkenés mind unipoláris, mind bipoláris betegségben észlelhetőek, míg egyéb eltérések vagy csak MDD-ben (pl. BA45 – ventrolaterális PFC; BA9/10 – fronto-



poláris és dorzális anterolaterális PFC) vagy csak BPD-ben (pl. posterior cinguláris cortex, gyrus temporalis superior) (Price és Drevets 2010).

Kezeletlen unipoláris major depresszióban szenvedők *hippocampus*a kisebb méretű, mint az egészséges kontrolloké, továbbá úgy tűnik, hogy a remisszióban lévő MDD-sek hippocampus mérete nagyobb, mint az aktuális MDD-s epizódban szenvedőké (Arnone és mtsai 2012, Hamilton és mtsai 2008). Bipoláris betegekben ugyancsak kisebb méretű hippocampust találtak a vizsgálatok, melynek mértéke összefüggést mutatott a hippocampushoz köthető verbális memória deficcit (Chepenik és mtsai 2012).

Az *amygdala* tekintetében elmondható, hogy mind MDD-ben, mind BPD-ben volumencsökkenés észlelhető a gyógyszeresen nem kezelt betegekben, ugyanakkor a gyógyszeresen kezelt MDD-s és BPD-s betegek amygdala térfogata nagyobb, mint az egészséges kontrolloké (Hamilton és mtsai 2008, Price és Drevets 2010).

A *bazális ganglionok* térfogata MDD-ben szintén csökkentnek mutatkozott több metaanalízis szerint is – ez az eltérés kevésbé markáns BPD-ben, sőt egy 2009-es metaelemzés szerint a BPD-ben szenvedők bazális ganglionjai nagyobbak, mint az egészséges kontroll személyeké (Arnone és mtsai 2009, Arnone és mtsai 2012, Kempton és mtsai 2011).

A képalkotás egy másik módszerével, az MRI-vel történő „diffusion tensor imaging” vizsgálattal a fenti kortikális és subcortikális struktúrákat összekapcsoló neuronális körök (az ún. cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis körök) fehérállományának mikrokárosodásait mutatták ki (Kupfer és mtsai 2012).

Unipoláris major depresszióban szenvedőkben a fenti anatómia képletek nemcsak strukturális eltéréseket mutatnak, de működésük is abnormális. Így például többszörösen igazolt eredmény az *amygdala*, a *ventrális striatum* és a *mediális PFC* hiperaktivitása, főleg negatív tartalmú emocionális ingerek hatására. Fordítva, pozitív tartalmú emocionális ingerek csökkent aktivitásfokozódással járnak együtt anticipált vagy már megkapott jutalom esetén. A két eredmény együtt a negatív tartalmú ingerek felé mutatott túlérzékenységre utal. A rendszer diszfunkcionális működése antidepresszívum (AD) kezelés mellett normalizálódik. Egy másik rendszer, amit a *DLPFC*, a *dorzális/pregenuális ACC*, az *insula* és a *gyrus temporalis superior* alkot, nyugalmi állapotban alacsonyabb aktivitást mutat betegekben, illetve negatív érzelmi töltésű ingerekre kevésbé aktiválódik – kezelés hatására ezek az eltérések is normalizálódnak (Fitzgerald és mtsai 2008, Kupfer és mtsai 2012). A harmadik

depresszióban érintett több elemű rendszer az ún. „*default mode network*”. Ez az fMRI vizsgálatok során azonosított hálózat – amelyet többek között a ventromediális PFC, a parahippocampalis gyrus és az anterior, illetve a posterior cinguláris cortex alkotnak – nyugalmi állapotban aktív, míg aktivitása csökken kognitív feladatok végzése kapcsán. Ezen rendszer diszfunkcionális működése vezethet egyes klinikai tünetek manifesztálódásához, mint például a negatív gondolatok kényszeres ruminációjához, a kóros mértékű befelé forduláshoz, vagy a külvilág felé mutatott érdeklődés csökkenéséhez (Kupfer és mtsai 2012, Price és Drevets 2010).

Bipoláris betegekben szintén kimutatták a normál populációhoz képest megváltozott aktivitású agyi régiókat: így a BPD-s csoportban magasabb aktivitásúnak találták a baloldali parahippocampalis gyrust, a nucleus caudatust, valamint a thalamust, illetve jobb oldalon a gyrus frontalis mediust. Ugyanakkor a betegcsoportban alacsonyabb aktivitású volt a jobb oldali gyrus frontalis inferior, a precuneus, a gyrus frontalis medius és a thalamus (Houenou és mtsai 2011).

### **3.4.2 A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szerepe a depresszió patogenezisében**

A VEGF-szerű molekulák családjába jelenleg hétféle fehérje tartozik, melyeket különböző gének kódolnak, és VEGF-A-tól VEGF-D-ig, valamint PlGF-ként jelölik. Ezek közül a fehérjék közül emberben öt expresszálódik – a VEGF-E jelű fehérje vírus eredetű, míg a VEGF-F jelűt kígyóméregből izolálták (Otrock és mtsai 2007). A legtöbbet vizsgált izoforma a VEGF-A, melynek ötféle splice variánsa létezik: ezeket 121, 145, 165, 189, illetve 206 aminosav építi fel (Nagy és mtsai, 2007, Nowacka és Obuchowicz 2012). A VEGF-et számos perifériás szövet expresszálja alacsony szinten, míg intenzívebb VEGF szekréciót produkálnak például a vese vagy a tüdő epitélisejtjei, a makrofágok és a szívizomsejtek (Nagy és mtsai, 2007). A VEGF fehérje-családnak többféle receptora ismert, melyek vagy tirozin-kináz aktivitással rendelkeznek, mint a VEGFR-1, -2 és -3, vagy nonkináz típusúak, mint a neuropilin 1 és 2 (NRP). A VEGF receptorok többé-kevésbé szelektíven kötik a család egyes tagjait: **VEGFR-1**: VEGF-A és -B, ill. PlGF; **VEGFR-2**: VEGF-A, -C és -D; **VEGFR-3**: VEGF-C és -D; **NRP-1**: VEGF-A és -B, ill. PlGF; **NRP-2**: VEGF-A és -C, ill. PlGF (Mackenzie és Ruhrberg 2012, Nagy és mtsai, 2007).

Ugyan a VEGF szerepét sokáig csak kardiovaszkuláris szempontból vizsgálták, az elmúlt években azonban az idegtudományi vizsgálatok kapcsán is előtérbe került, mivel ismertté vált, hogy a VEGF-et és/vagy annak receptorait az idegrendszer bizonyos

elemei (neuronok; glia sejtek; ependyma; neuronális progenitor sejtek) is expresszálják. Emellett, úgy tűnik, számos idegrendszeri folyamat szabályozásában részt vesz, így például stimulálja az idegsejtek migrációját, túlélését és proliferációját, valamint befolyásolja a szinaptikus jelátvitelt a hippocampusban (Calvo és mtsai 2011, Huang és mtsai 2010, Nowacka és Obuchowicz 2012, Ruiz de Almodovar és mtsai, 2009, Warner-Schmidt és Duman 2008, Zacchigna és mtsai 2008). Számos, nagyrészt állatkísérletekből származó eredmény utal arra, hogy a VEGF-A (továbbiakban VEGF) szerepet játszik a depresszió etiopatogenezisében. Így például az agykamrákba adagolt VEGF-nek antidepresszív hatása van számos humán depressziót imitáló állatmodellben, például a forszírozott úszás tesztben („forced swimming test” vagy „Porsolt teszt”) vagy a tanult tehetetlenség modellben. Ugyanígy, a VEGF-et az agyban overexpresszáló rágszálók a forszírozott úszás tesztben később adják fel a küzdelmet, azaz kevesebb időt töltenek lebegéssel, amely megerősíti a VEGF antidepresszív hatását (O’Leary és Castrén, 2010). Egy másik eredmény azt mutatja, hogy a krónikus stressznek kitett rágszálók VEGF expressziójának, illetve a VEGFR-2-nek a szintje csökkent az állatok hippocampusában (Greene és mtsai 2009, Heine és mtsai 2005, O’Leary és Castrén, 2010). Összhangban a fentiekkel, az antidepresszívumokkal, valamint a lamotriginnel (antidepresszív hatású hangulatstabilizáló) történő gyógyszeres terápia, továbbá az ECT kezelés növeli a VEGF szintet az állatok hippocampusában, illetve a VEGFR-2-n zajló jelátvitel intaktsága feltétele az antidepresszívumok megfelelő hatásának (Fournier és Duman 2012, Greene és mtsai 2009, Sun és mtsai 2012, Warner-Schmidt és Duman 2008).

A fentieket támasztja alá az is, hogy a VEGF fokozza a neurogenézist a hippocampusban, egy olyan agyi régióban, melynek térfogata csökkent depressziósokban, továbbá az intakt VEGF jelátvitel feltétele az ECT és az antidepresszívumok kiváltotta hippocampális neurogenézisnek (Fournier és Duman 2012, Greene és mtsai 2009, Nowacka és Obuchowicz 2012, O’Leary és Castrén, 2010, Sahay és Hen 2007). A VEGF és az antidepresszívumok között még egy kapcsolat ismert: a VEGF csökkenti a vér-agy gát sejtjein lévő multi-drog rezisztencia transzporter expresszióját, amely így kevésbé képes a gát agyi oldaláról kipumpálni az antidepresszívumokat, amelyek ezáltal nagyobb agyi koncentrációt érhetnek el (Minelli és mtsai 2011).

Megemlítendő, hogy a VEGF vér-agy gáton történő átjutása kétséges, így nem tudhatjuk, hogy a periférián (keringésben) mért VEGF szintek mennyiben tükrözik a

központi idegrendszer VEGF szintjét (Fournier és Duman 2012, Isung és mtsai 2012, Minelli és mtsai 2011, Ruiz de Almodovar és mtsai 2009). Ez a tény szolgálhat magyarázatául az állatkísérletekből származó viszonylag konzisztens eredmények és a humán (perifériás VEGF szinteket hangulatzavarral kapcsolatban vizsgáló) tanulmányok eredményei közötti ellentmondásnak. Az ellentmondás kétrétű, egyrészt a humán vizsgálati eredmények egymással nehezen összeegyeztethető eredményeket produkáltak, másrészt – és ebből következően, illetve ezért – a humán vizsgálatok és az állatokban végzett vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása szintén problémás. Azok a humán vizsgálatok, melyek kezelt vagy kezeletlen depressziós betegek perifériás VEGF szintjét hasonlították össze egészségesekkel, ellentmondásos eredményeket hoztak. Egyes vizsgálatok a betegekben szignifikánsan *magasabb* szinteket találtak, míg mások nem találtak különbséget a két csoport között (Dome és mtsai 2009, Iga és mtsai 2007, Kahl és mtsai 2009, Kotan és mtsai 2012, Lee és Kim 2012, Takebayashi és mtsai 2010, Ventriglia és mtsai 2009).

Vannak azonban olyan vizsgálati eredmények is, amelyek az *alacsony* VEGF szint és a hangulatzavarok emelkedett rizikója közötti kapcsolatra utalnak, ugyanakkor ezek nem depressziós és egészséges kontrollcsoport összehasonlításából származnak. Így például egy (egészséges) egyetemistákból álló populáció vizsgálata azt találta, hogy minél alacsonyabb a perifériás VEGF szint, annál magasabb a Zung-féle Önértékelő Depresszió Skálával mért tünetsúlyosság (Katsuura és mtsai 2011). Egy másik munkacsoport utánkövetéses vizsgálata kapcsán azt találta, hogy azok az öngyilkossági kísérletet elkövetők, akiknek a VEGF szintje alacsony volt, nagyobb eséllyel követték el befejezett szuicidiumot a többéves utánkövetés során: nem meglepő módon az öngyilkossági kísérlet elkövetésekor elvégzett vizsgálatok alapján a betegek 78%-a hangulatzavarban szenvedett (Isung és mtsai 2012). Hasonlóan ellentmondásos eredmények születtek klinikai vizsgálatokban a perifériás VEGF szint változásáról a depresszió különböző módszerekkel (farmakoterápia, ECT, alvásmegvonás) történő kezelése során (Dome és mtsai 2012b, Ibrahim és mtsai 2011, Iga és mtsai 2007, Minelli és mtsai 2011, Ventriglia és mtsai 2009).

### 3.4.3 Purinerg jelátvitel

A purinerg jelátvitel szerepére a hangulatzavarok patogenezisében több vizsgálati eredmény is utal. Mivel dolgozatomban egy, a purinerg receptorok közé tartozó gén polimorfizmusai és az aktuális depressziós epizód súlyossága közötti összefüggést

tárgyalom, ezért a jelen fejezet a purinerg rendszer és a hangulatzavarok közötti lehetséges kapcsolatot tekinti át.

A purinerg jelátvitel létezését 1972-ben Geoffrey Burnstock fedezte fel, aki a bélrendszer non-adrenerg/non-kolinerg idegvégződéseiben az ATP-t mint neurotranszmittert azonosította. Később mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus idegrendszerben igazolták, hogy az ATP kotranszmitterként működik, napjainkra pedig az is világossá vált, hogy az ATP a perifériás és a központi idegrendszer területén is ubiquiter módon előforduló jelátviteli molekula (Burnstock és mtsai 2011). Az 1970-es évek második felétől megkezdődött a purinerg jelátvitelben résztvevő receptorok azonosítása, ennek megfelelően jelenleg a purinerg receptorok két nagy csoportja különíthető el. Az egyik családba (P1) az adenosin receptorai tartoznak, amelyben eddig 4 altípust különítettek el:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  és  $A_3$ . A másik családba (P2) elsősorban az ADP és az ATP receptorai tartoznak, melyeket további két alosztályba – X és Y – sorolunk. A P2X alosztály tagjai ( $P2X_{1-7}$  és  $P2X_M$ ) ionotrop receptorok, míg a P2Y alosztály tagjai ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_4$ ,  $Y_6$ ,  $Y_{11}$ ,  $Y_{12}$ ,  $Y_{13}$  és  $Y_{14}$ ) metabotrop, G-proteinhez kötött receptorok. Érdeemes megjegyezni, hogy egyes 'purinerg' receptoroknak (pl.  $P2Y_{2,4,6}$ ) a pirimidin bázis származékok (UDP/UTP) is ligandjai (Burnstock és mtsai 2011, Martiáñez és mtsai 2012).

A jelen munka alapjául szolgáló vizsgálatok a P2RX7 géneváltozataira, valamint azoknak a hangulatzavarokkal való összefüggéseire fókuszáltak. Ez a receptor három, általában azonos, 595 aminosavból álló alegységből épül fel, vagyis szerkezeti szempontból egy homotrimer receptorról beszélhetünk. Ugyanakkor vannak arra vonatkozó adatok, hogy a P2RX4 receptort alkotó alegységek kombinálódva a P2RX7 receptor alegységeivel heteromer receptorokat is képesek alkotni (Sluyter és Stokes 2011). Hasonlóan a P2X család többi tagjához, a P2RX7 is alapvetően nem-szelektív kation csatornaként működik, amely ATP-vel való rövid (milliszekundumos nagyságrendű) aktiválása után permeábilissá válik a  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  és  $Na^+$  ionok számára. A többi P2X receptorhoz képest a 7-es receptort azonban az teszi különlegessé, hogy tartós (másodperces nagyságrendű) aktiválása során egy nagyobb pórust alkot, ami lehetővé teszi azon molekulák membránon való áthaladását, melyeknek molekulatömege kisebb, mint 900Da (Skaper és mtsai 2010, Volonté és mtsai 2012). A P2RX7 receptorok a szervezet számos sejt típusán expresszálódnak, mint például hematopoetikus sejteken, oszteoblasztokon, endotél sejteken és fibroblasztokon (Burnstock 2006, Sluyter és Stokes 2011). Ezen felül a perifériás és központi

idegrendszer különböző sejtjein (pl. mikroglia sejtek, asztrociták, oligodendrociták, Schwann-sejtek és neuronok) is megtalálhatóak (Sperlagh és mtsai 2006, Wiley és mtsai 2011). A preszinaptikus elhelyezkedésű P2RX7 receptorok számos egyéb neurotranszmitter rendszer működését képesek befolyásolni, amely arra utalhat, hogy a P2RX7 diszfunkcionalitása diffúz idegrendszeri működészavarokhoz vezethet (Bennett 2007, Soronen és mtsai 2011, Sperlagh és mtsai 2006).

Az agyi purinerg metabolizmus és jelátvitel diszfunkciója, valamint a hangulatzavarok patogenezise közötti összefüggésre több vizsgálati eredmény is utal. Az adenzin antidepresszáns hatását egerekkel végzett kísérletekben figyelték meg, amelyet a P1 receptor-család  $A_1$  és  $A_{2A}$  tagjai közvetítettek (Burnstock és mtsai 2011). Az értekezésem témájául választott P2RX7 receptorok és a depresszió kapcsolatáról elmondható, hogy P2RX7 KO egerek különböző depresszió modellekben (pl. a „tail suspension” és a „forced swim” tesztekben) kevésbé depressziós fenotípust képviseltek. Egy triciklikus antidepressívum, az imipramin szubterápiás dózisa hatékonyabb volt a „forced swim” tesztben ezen egerek között (Burnstock és mtsai 2011, Skaper és mtsai 2010). Egyes teóriák az elektrokonvulzív terápia (ECT) antidepresszív hatásaiért is – legalábbis részben – az ECT során felszabaduló ATP-t, továbbá az ennek lebomlása során keletkezett adenzint, valamint az ezek hatásait közvetítő receptorokat (pl. a P2RX7-et) teszik felelőssé (Sadek és mtsai 2011). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a későbbiekben kifejlesztett új típusú antidepressívumok egyik molekuláris targetje a P2RX7 receptor lehet (Burnstock és mtsai 2011).

A P2RX7 receptornak a hangulatzavarok patogenezisében betöltött szerepét genetikai vizsgálatok is alátámasztják, ezek eredményeit a következő, 3.5. alfejezetben tárgyalom.

### **3.5 A hangulatzavarok genetikai háttere**

A legtöbb pszichiátriai kórkép elnevezésében a *'disorder'*, vagyis a *'zavar'* megnevezés szerepel, mint ahogyan például a jelen dolgozat témájául szolgáló *'mood disorder'* – *'hangulatzavarok'* esetében is. A *'zavar'* kifejezés arra utal, hogy ezekhez az állapotokhoz jelenleg még nem társul egy részletesen feltérképezett patofiziológiai/etiológiai háttér, illetve jól körülhatárolható strukturális eltérés, amely pedig feltétele lenne a *'disease'*, vagyis a *'betegség'* fogalom használatának. A pszichiátriai kutatások egyik nyilvánvaló célja, hogy ezen többféle és nagyrészt ismeretlen etiológiájú, de hasonló tünettannal megjelenő *'zavarok'*-at patofiziológiailag jól leírható *'betegségek'*-re ossza fel (Sullivan és mtsai 2012). Egy más terminológia

szerint ez az erőfeszítés arra irányulna, hogy egyre több, jelenleg „*kis betegség*egység”-ként számon tartott pszichiátriai kórképcsoport kerüljön át az ún. „*nagy betegség*egység”-ek közé, melyeket az ismert tünettan, lefolyás és prognózis mellett ismert etiológia és patológiás eltérések is jellemeznek (Tringer 2005). A pszichiátriai genetika is ezt a célt szem előtt tartva törekszik eredményeket felmutatni, ugyanakkor nincs könnyű helyzetben, mivel ezek a 'zavarok' („*kis betegség*egység”-ek) nem klasszikus monogénes, hanem poligénes öröklődésűek, és komplex jellegük folytán a környezeti faktoroknak is jelentős szerepük van a rendellenesség kialakulásában.

### 3.5.1 A hangulatzavarok örökletessége családvizsgálatok alapján

Egy adott tulajdonságot vagy rendellenességet meghatározó genetikai és környezeti faktorok arányának becslésére szolgál az ún. heritabilitási index ( $h^2$ ), röviden heritabilitás vagy örökölhetőség. Ez a 0 és 1 közé eső szám megmutatja, hogy a vizsgált populációban egy adott fenotípus varianciáját milyen mértékben határozza meg a genetikai különbség. A heritabilitás értéke 1, ha kizárólag genetikai tényezők határozzák meg a fenotípust, és 0, ha genetikai komponens egyáltalán nem szerepel az adott jelleg vagy rendellenesség kialakulásában. Az együtt élő és vérszerinti kapcsolatban álló családtagok fenotípusos hasonlóságát a közös környezet és a közös gének is magyarázhatják, míg az eltérő környezetben élő vérrokonok csak genetikai szempontból hasonlók. Ennek megfelelően a vérrokonságban nem álló, de együtt élő személyek, mint például az adoptáló szülő és adoptált gyermeke fenotípusos hasonlóságát csak a közös környezeti hatások magyarázhatják. Ugyanakkor az azonos körülmények között felnevelt egypetűjű (MZ, 100%-os genetikai hasonlóság) és kétpetűjű (DZ, 50%-os genetikai hasonlóság) ikercsoportokban mért konkordancia értékek különbségéből (MZ-DZ) az örökölhetőség becsült értéke közvetlenül kiszámítható: minél nagyobb az eltérés a konkordancia értékeiben, annál nagyobb arányú az örökletes faktorok szerepe (Shih és mtsai 2004).

A hangulatzavarok két fő formájának, az unipoláris major depresszióknak (MDD) és a bipoláris zavarnak (BPD) meglehetősen eltér a heritabilitása. Ikervizsgálatok eredményei alapján egypetűjű ikrekben a BPD konkordanciája 40-45%, míg ugyanez az arány kétpetűjű ikrekben mindössze 4,5-5,6% között mozog (Barnett és Smoller 2009). Ugyanakkor MDD-ben sokkal kisebb eltéréseket kaptak hasonló ikercsoportokban: az egypetűjű ikrek konkordanciája 31-46%, a kétpetűjűeké 20-25% volt (Hirschfeld és Weissman 2002). Az ilyen jellegű vizsgálatokból 2012-ben készült metaanalízis szerint a BPD örökölhetősége 0,75, míg az MDD heritabilitás értéke csupán 0,37 (Sullivan és

mtsai 2012). Hasonló eltérést mutatnak a családvizsgálatok eredményei is. A BPD-s betegek elsőfokú rokonai között 10-szer gyakoribb a BPD, mint a normál népességben, ugyanakkor az MDD-ben szenvedők elsőfokú rokonai között az MDD előfordulás rizikója csupán 2-3-szor magasabb, mint a normál populációban. Érdekes megfigyelés az is, hogy a BPD-s személyek rokonaiban az MDD rizikója is kb. háromszorosára emelkedett, viszont az MDD-s betegek rokonai között a BPD rizikója nem emelkedett (Barnett és Smoller 2009, Hamet és Tremblay 2005, Lohoff 2010). Egyes adatok szerint a BPD előfordulási aránya az átlagnépességben mért gyakoriságot nem haladja meg, amely arra enged következtetni, hogy a BPD a hangulatzavaroknak egy genetikai szempontból erőteljesebben meghatározott és súlyosabb formája (Fekete, 2012).

### 3.5.2 Kandidáns génvizsgálatok

A pszichiátriai rendellenességek genetikai hátterének vizsgálata – mint ahogyan a komplex öröklődésű betegségek vizsgálata általában – leggyakrabban két populáció (eset és kontroll) genotípus gyakoriság értékeinek összehasonlítása alapján történik. A genetikai asszociációvizsgálat kiterjedhet a teljes genomra (genom wide association study (GWAS), lásd 3.5.3. alfejezet), vagy elméleti úton kiválasztott (kandidáns) gének polimorfizmusaira. Mindkét esetben statisztikai módszerekkel hasonlítják össze a mért genetikai polimorfizmusok megoszlását a két populációban. Ha statisztikai módszerekkel szignifikáns különbséget tudunk kimutatni a két populáció egy vagy több allél- vagy genotípus változatának gyakoriságában, akkor az adott allél- vagy genotípus a vizsgált jelleg vagy betegség rizikófaktorának nevezhető (Baron 2001).

Egy kandidáns gén kiválasztásának alapja legtöbbször az a feltételezés, hogy az általa kódolt fehérje szerepet játszik a vizsgált betegség patomechanizmusában. Így például a dolgozatban tárgyalt hangulatzavarok esetében a legtöbb kandidáns gén a monoamin hipotézis alapján került kiválasztásra. A monoamin hipotézis szerint a depresszió kialakulásáért leggyakrabban a szerotonerg, a noradrenerg és a dopaminerg rendszerek zavarai felelősek, de újabban más típusú kandidáns gének is felmerültek (Lohoff 2010). A depresszió „klasszikus” kandidáns génjei közül az alábbiakban néhány fontosabb, farmakológiai szempontból is jelentős példát kívánok bemutatni a monoamin rendszer és a növekedési faktorok csoportjaiból.

Az is előfordulhat azonban, hogy az adott gén kiválasztásának alapja az, hogy egy korábbi vizsgálatban rizikófaktorként azonosított kromoszómális régióban helyezkedik el. Ez esetben a gén termékének a patomechanizmusban betöltött szerepe nem feltétlenül ismert (Barnett és Smoller 2009). Így vált kandidáns génné a P2RX7, a



depresszió egyik érdekes, új génje, mellyel egy külön alfejezetben (lásd 3.5.4. alfejezet) foglalkozom, mivel a jelen dolgozatban bemutatásra kerülő pszichogenetikai vizsgálataink erre a kandidáns génre vonatkoztak.

A következő két alfejezetben a hangulatzavaroknak egyes növekedési faktorok és a monoamin rendszer legismertebb kandidáns génjeivel való kapcsolatát igyekszem röviden bemutatni.

### **3.5.2.1. A monoamin rendszer kandidáns génjei**

---

#### **Szerotonin transzporter gén (SLC6A4/SERT/5HTT)**

A gén fehérje-terméke a szinaptikus részben lévő szerotoninnak az idegrendszer sejtjeibe (pl. neuron, glia) történő visszavételében vesz részt, azaz terminálja a szerotonerg jelet (Torres és mtsai 2003). Az antidepresszívumok számos típusa az 5HTT gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, mely hatás lehet szelektív („selective serotonin reuptake inhibitors”, SSRI-ok), vagy nem szelektív (TCA-k, SNRI-ok) (Millan 2006). A szerotonin transzporter gén leginkább vizsgált polimorfizmusai a promóter régióban elhelyezkedő 5-HTTLPR, mely egy hosszúságpolimorfizmus, illetve ennek az rs25531 (A/G) SNP-vel alkotott kombinációja. A másik gyakran vizsgált 5HTT polimorfizmus a második intronban található STin2 (szerotonin transzporter intron 2).

#### **A szerotonin transzporter gén promóter (5-HTTLPR) polimorfizmusa**

Az 5-HTTLPR (‘serotonin transporter linked polymorphic region’) egy hosszúság polimorfizmus (VNTR) a promóter régió területén, amely variánsainak funkcionális hatását vizsgálva azt találták, hogy az L allél esetében nagyobb a transzkripció aktivitás, mint az S variánsnál (Heils és mtsai 1996). Az 5-HTTLPR polimorfizmust elsőként a szorongás személyiségjeggyel asszociálták (Heils és mtsai 1996, Lesch és mtsai 1996). Első látásra ellentmondásosnak tűnhet, hogy a kisebb expresszióval járó S allél jelenléte (ami végső soron hasonló állapot az 5HTT-k SSRI-jal történő gátlásakor kialakulnak) depresszióhoz vezethet, míg az SSRI kezelés nyilván a depresszió javulásához. Ennek a látszólagos ellentmondásnak az a magyarázata, hogy az SSRI-k, valamint az egyéb, az 5HTT gátlásával ható antidepresszívumok hatása elsősorban nem az 5HTT gátlásával magyarázhatóak, hanem következményes komplex receptorális mechanizmusokon keresztül valósulnak meg (ilyen pl. a szomatodendritikus 5HT1A receptorok down-regulációja). Többek között ez magyarázhatja azt a klinikusok által jól

ismert tény, miszerint a hangulatjavítók hatásának megjelenése csak a szedés elkezdése után hetekkel jelentkezik (Stahl 2008).

Az 5-HTTLPR polimorfizmus és a depresszió vonatkozásában számos, ellentmondásos asszociáció-vizsgálat született, melyeket különböző metaanalízisekben próbáltak egységesen kiértékelni. Egy 2010-ben született metaanalízis szerint az S/S genotípus magasabb MDD kockázatot jelent, legalábbis a kaukázusi populációban (Hettema 2010, Kiyohara és Yoshimasu 2010), mely eredményeket hazai vizsgálat is megerősítette (Gonda és mtsai 2011). Az 5-HTTLPR polimorfizmus farmakogenetikai vonatkozásai szempontjából fontosnak látszik, hogy az L allélt hordozók nagyobb valószínűséggel reagálnak jól – legalábbis a kaukázusi populációban – az antidepresszív terápiára, illetve kerülnek remisszióba (Lombard és Doraiswamy 2013, Porcelli és mtsai 2012). Ehhez hasonlóan bipoláris betegségben is az S allél hordozása bizonyult rizikónak (Haddley és mtsai 2012).

A depresszió genetikai meghatározottságának vizsgálatában új irányt szabott Caspi és munkatársainak (2003) longitudinális vizsgálata, mely az első átfogó gén-környezet interakció (GxE) vizsgálat volt. Eredményeik szerint a negatív életesemények száma (pl. gyermekkori bántalmazás és/vagy fiatalkori stressz), valamint a később bekövetkező depresszió közti összefüggés fontos komponense az 5-HTTLPR genotípus. Természetesen minél több negatív életeseményt él át valaki, annál nagyobb eséllyel lehetnek később major depressziós epizódjai, illetve szuicid gondolatai vagy konkrét kísérlete, ebben az összefüggésben azonban igen jelentős az egyedi variabilitás. Caspi és kollégái mutattak ki először egy konkrét genetikai polimorfizmust, az 5-HTTLPR-t ezen egyedi variabilitás hátterében. Eredményeik szerint ezek az összefüggések az S/S genotípusúakban voltak a legerősebbek, vagyis ebben a csoportban volt a legmarkánsabb a korábbi negatív életesemények hatása a hangulati tényezőkre. Az S/L csoport adatai köztes értéket mutattak, míg az L/L csoport meglehetősen „rezisztensnek” tűnt a negatív életeseményekkel szemben. Összességében eredményeik arra utaltak, hogy a genotípus és a környezeti hatások közösen, egymással interakcióban befolyásolják a depresszió kialakulásának esélyét.

A Caspi vezette munkacsoport vizsgálata óta sokan próbálták eredményeiket replikálni, és bár az eredmények ellentmondásosak, egy 2011-es metaelemzés (Karg és mtsai 2011) szerint az 5-HTTLPR S alléljának hordozóiban nagyobb eséllyel alakul ki stressz hatására depresszió, mint az L allél hordozóiban. Ezt az összefüggést, valamint az 5-HTT gén bizonyos haplotípusainak és a negatív életesemények hatását a

depressziós fenotípusra hazai kutatócsoport is megerősítette (Lazary és mtsai 2008). A későbbiekben más gének és polimorfizmusaik vizsgálatával is sikerült kimutatni a GxE interakciót. Így például replikált eredmények igazolják, hogy a BDNF (agyi-eredetű neurotrofikus hormon) Val66Met polimorfizmusában a Met allélt hordozók nagyobb eséllyel lesznek depressziósok negatív életesemények hatására (Keers és Uher 2012). A CRHR1 (corticotrophin-releasing hormone receptor-1) gén egy SNP-jével, az rs110402-vel kapcsolatban szintén vannak egybehangzó eredmények a gyermekkori bántalmazás mint környezeti hatás és a depresszió rizikója között (Keers és Uher 2012).

### **A szerotonin transzporter gén intron-2 (STin2) polimorfizmusa**

Az 5HTT gén egy másik, viszonylag ritkábban vizsgált genetikai variánsa a második intronban található STin2 hosszúság-polimorfizmus. *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint a STin2 polimorfizmus hatással van a szerotonin transzporter expressziós szintjére: a 12 ismétlődést tartalmazó változat a vizsgálatok többségének eredményei szerint magasabb expresszióval jár együtt, mint a 9 vagy 10 ismétlődést tartalmazó változatok (Heils és mtsai 1996). A genetikai vizsgálatok eredményei szerint a STin2 különböző változatainak hatása a hangulatzavarok (MDD és BPD) kialakulásának rizikójára ellentmondásos (Haddley és mtsai 2012, Sarosi és mtsai 2008). Egy metaelemzés az ázsiai populációban szignifikáns összefüggést talált a STin2 különböző változatai és a kezelésre adott válasz között, mely szerint a 12/12 genotípusúak jobb terápiás választ mutattak, mint az egyéb genotípusúak (Kato és Serretti 2010).

### **A szerotonin receptor-2A génje (HTR2A)**

Az 5-HT<sub>2A</sub> receptorok posztszinaptikus lokalizációjú, G-fehérje csatolt receptorok, amelyek a központi idegrendszer számos területén (pl. prefrontális kéreg, claustrum, olfaktorikus magok, bazális ganglionok) expresszálódnak (összefoglalóként lásd: Faludi és mtsai 2012). Az 5-HT<sub>2A</sub> receptorok és a hangulatzavarok közötti kapcsolatra számos jel utal, például a receptorok down-regulálódnak a depresszió különféle kezelése (pl. gyógyszeres terápia, ECT) során, továbbá a receptor antagonistái antidepresszív hatásúak állatmodellekben, illetve mérséklék a stressz-indukálta BDNF-expresszió csökkenést (Weizman és mtsai 2012). Az egyik leggyakrabban vizsgált polimorfizmus a hangulatzavarokkal kapcsolatban az 1438A/G (rs6311), az eredmények azonban mind az unipoláris major depresszió, mind a bipoláris zavar kapcsán ellentmondásosak (Gu és mtsai 2013, Jin és mtsai 2013). Hasonlóan ellentmondásos eredmények születtek egy másik gyakran vizsgált polimorfizmus, a 102T/C (rs6313) esetében (Serretti és mtsai

2007), illetve ezen két polimorfizmus és az antidepresszáns terápia hatékonyságának összefüggésére vonatkozóan (Weizman és mtsai 2012).

### **A triptofán hidroxiláz-2 (TPH2)**

Tekintettel a hangulatzavarok szerotonin hipotézisére, valamint arra, hogy a TPH2 az idegrendszerben az 5HT szintézis fő enzime, nem meglepő, hogy számos genetikai vizsgálat irányult a TPH2 polimorfizmusai és a hangulatzavarok rizikója közötti összefüggések feltárására. Ugyan számos eset-kontroll vizsgálat talált ilyen kapcsolatot, egy 2011-ben publikált metaanalízis nem igazolt összefüggést a TPH2 különböző polimorfizmusai, illetve a hangulatzavarok (BPD és MDD) rizikója között (Serretti és mtsai 2011). Hasonlóan, a terápiára adott válasz és a TPH2 genetikai változatai között sem sikerült konzisztens kapcsolatot találni (Serretti és mtsai 2011, Weizman és mtsai 2012). Nemrégiben felmerült a TPH2 gén egyes változatainak és a depresszió egyik tünetének, a reménytelenségérzésnek („hopelessness”) a specifikus kapcsolata: az adott génváltozatok kapcsolatban álltak a reménytelenségérzéssel, ugyanakkor a depresszió mint tünetegyüttes súlyosságával nem. Mivel a reménytelenségérzés az öngyilkos magatartás kifejezett rizikófaktora, ezek az eredmények arra utalnak, hogy a TPH2 gén a depresszió egészétől függetlenül, annak csupán egy tünetének a befolyásolásán keresztül mediálhatja a depressziót kísérő emelkedett szuicid rizikót (Lazary és mtsai 2012).

### **A dopamin transzporter (SLC6A3, DAT)**

A dopaminerg rendszer szerepe a hangulatzavarok kialakulásában jól jellemzett. Mivel egyes antidepresszívumok részben a dopamin transzporterén fejtik ki a hatásukat (pl. a bupropion és a szertralin), így nem meglepő, hogy a dopamin jelet termináló dopamin transzporter génvariánsainak hatását többször vizsgálták mind a hangulatzavarok rizikója, mind a terápiás válasz tekintetében. Az SLC6A3 gén egyik leggyakrabban vizsgált polimorfizmusa egy hosszúság-polimorfizmus, amely – némileg ellentmondásos – befolyással bír a transzporter expressziós szintjére (Felten és mtsai 2011, Weizman és mtsai 2012). Az unipoláris major depresszióval kapcsolatban egy metaanalízis szerint a 9/10 ismétlődést tartalmazó genotípus több mint kétszeres rizikót jelentett a zavar kialakulására, mint a 10/10 ismétlődést tartalmazó genotípus (López-León és mtsai 2008). Egy 2008-as összefoglaló tanulmány szerint ez a hosszúság-polimorfizmus azonban nem függ össze a bipoláris zavar rizikójával (Serretti és Mandelli 2008). Újabb adatok szerint a 9/9 és a 9/10 genotípust hordozók nagyobb

eséllyel reagálnak lassan, illetve rosszul a különböző antidepresszáns terápiákra, mint a 10/10 genotípusúak (Weizman és mtsai 2012).

### **3.5.2.2. *Növekedési faktorok (BDNF, VEGF)***

#### **Az agyi-eredetű neurotrofikus hormon (BDNF)**

Számos kísérleti eredmény utal arra, hogy a BDNF-nek szerepe van a hangulatzavarok patomechanizmusában. Így például a krónikus stressz csökkenti az agyi BDNF szintet, illetve a depresszióban szenvedők perifériás (vérben mért) BDNF szintje csökkent. Továbbá állatkísérletekben az intrahippocampálisan adagolt BDNF-nek antidepresszív tulajdonságai vannak, a depresszió különböző terápiás modalitásainak (pl. farmakoterápia, ECT) alkalmazása pedig fokozza az agyi BDNF szintet (Weizman és mtsai 2012). A BDNF génjének egyik leggyakrabban vizsgált polimorfizmusa a Val66Met (rs6265; 196G/A), melynek hatása van a depolarizáció indukálta BDNF szekrécióra és a hippocampus, valamint a prefrontális kéreg térfogatára (Hashimoto 2010, Lee és mtsai 2013). A polimorfizmus hatását vizsgáló tanulmányok eredményei az unipoláris major depresszió rizikójára, illetve a terápia hatékonyságára nem egységesek, ugyanakkor úgy tűnik, hogy a depresszió lefolyására befolyással lehet a Val66Met polimorfizmus (Hashimoto 2010, Lee és mtsai 2013, Weizman és mtsai 2012). A Val66Met polimorfizmus és a bipoláris zavar közötti összefüggésre vonatkozó eredmények konzisztensebbek (Hashimoto 2010, Sears és mtsai 2011).

#### **A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)**

Ahogy arról már korábban (3.4.2 alfejezet) is volt szó, egyes vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy a VEGF-nek szerepe lehet a hangulatzavarok kialakulásában. Ennek megfelelően a VEGF génjének számos SNP-je került leírásra, melyek egyike a promóter régióban elhelyezkedő -2578C/A (rs699947) polimorfizmus, amelynek azonban a fehérje expressziójában játszott szerepét még nem sikerült egyértelműen tisztázni. Felmerült annak lehetősége, hogy ezen polimorfizmus különböző allélváltozatai befolyásolják bizonyos központi idegrendszeri kórképek (pl. Alzheimer-kór; Amiotrófiás laterálszklerózis, ALS) kialakulásának kockázatát, bár az eredmények nem egybehangzóak. Tudomásom szerint eddig két munkacsoport vizsgálta ezen SNP és a depresszió rizikója közötti lehetséges összefüggést, az eredmények azonban ez esetben sem konzisztensek (Iga és mtsai 2007, Viikki és mtsai 2010).

Farmakogenetikai szempontból próbálta felderíteni egy vizsgálat a VEGF gén különböző polimorfizmusainak hatását az SSRI terápia sikerességére, de nem találtak összefüggést a vizsgált hét SNP és a belőlük képzett két haplotípus blokk, valamint a terápiás válasz között (Tsai és mtsai 2009). A VEGF egyik receptorának (VEGFR2 vagy más néven KDR) genetikai változatai és a rekurrens major depressziós epizód (MDE) rizikóját vizsgáló asszociáció vizsgálat úgy találta, hogy a +1416T/A polimorfizmusban az A allél hordozása gyakoribb volt a betegek, mint a kontroll személyek csoportjában (Gałecki és mtsai 2013).

### **3.5.3 Teljes genomi asszociáció-vizsgálatok (GWAS) és kapcsoltsági analízisek**

A kandidáns génavizsgálatok legfőbb problematikája, hogy alkalmazásukhoz szükséges ismernünk az adott betegség patomechanizmusát, de legalábbis rendelkezünk kell egy jól megalapozott hipotézissel a vizsgálandó gének tekintetben. A technológiai háttér dinamikus fejlődésével azonban nagy populációkban is lehetőség nyílt a GWAS típusú vizsgálatokra. A GWAS előnye a kandidáns génavizsgálatokkal szemben elsősorban az, hogy nincsenek előfeltevések azzal kapcsolatban, hogy mely kromoszómális régiók, illetve mely gének lehetnek felelősek a betegségért (Barnett és Smoller 2009). Így a GWAS eredmények számos, teljesen új gén potenciális szerepét vetették fel a különböző népbetegségekben, melyet a további vizsgálatokban kandidáns géneként használhatunk fel (Visscher és mtsai 2012). A GWAS elemzések hátránya azonban egyrészt a költségessége, másrészt az, hogy igen nagy (több tízezres) elemszámú minta szükséges a statisztikailag szignifikáns eredmények eléréséhez.

Az egyik legnagyobb szabású, pszichiátriai genetikával foglalkozó GWAS vizsgálatokat a nemzetközi kollaborációval létrejött Psychiatric Genomics Consortium (PGC) végzi (Collins és Sullivan 2013). A konzorcium nemrégiben közölt egyik eredménye a pszichiátriai genetika igen érdekes megközelítési módjából született: egy metaanalízis során 5 pszichiátriai rendellenesség (figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD), autizmus spektrum zavar (ASD), unipoláris major depresszió (MDD), bipoláris zavar (BPD) és szkizofrénia (SCH)) közös kiértékelését („betegségek közti” vagy „cross-disorder” analízis) végezték el. 27.888 európai (kaukázusi) egészséges kontroll személyt és 33.332 beteg teljes genom analízisének eredményei kerültek összevont kiértékelésre. A GWAS vizsgálat több mint 1 millió SNP-vel történt, amelyek közül négy polimorfizmussal (a 3-as kromoszómán elhelyezkedő rs2535629; a 10-es kromoszómán található rs11191454 és rs2799573; valamint a 12-es kromoszómán

lokalizálódó rs1024582 SNP-kkel) sikerült a legerősebb szignifikáns asszociációkat kimutatni. Ezek közül a dolgozat témáját tekintve a legérdekesebb eredmény az volt, hogy a 4 génből kettő (CACNA1C és a CACNB2) asszociált a bipoláris zavarral. Ezek a gének az agyban expresszálódnak, fehérje termékeik feszültség-függő kalcium-csatornák. A CACNA1C-t azonban nemcsak a bipoláris betegséggel hozták összefüggésbe, hanem az unipoláris major depresszió és a szkizofrénia patogenezisében is szerepet játszhat, sőt a gén funkció-nyeréses allélváltozata okozhatja például a Timothy-szindrómát, illetve olyan fejlődési rendellenességeket, amelyek az autizmussal kapcsolatos fenotípusban nyilvánulhatnak meg (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013).

A kapcsoltsági ('linkage') analízis során, a GWAS-hoz hasonlóan, a teljes genomot vizsgálják, azonban ez nem populációs vizsgálat, hanem családanalízis. Az ilyen jellegű tanulmányokhoz kiterjedt családokat vonnak be, jól ismert rokonsági viszonyokkal és fenotípusos jellemzéssel. Ez a módszer a poligénes betegségek fő komponenseinek kromoszómális lokalizációjára alkalmas, az adott betegség és bizonyos kromoszómális markerek együtt-öröklődését vizsgálják egy-egy családon belül. A genetikai kapcsoltság eredményeit felhasználva olyan kromoszóma-régiókat azonosíthatnak, amelyekben a vizsgált betegségre hajlamosító gének lokalizálódnak (Dawn Teare és Barrett 2005). Így került a figyelem fókuszába a depresszió egyik új kandidáns génje, a P2RX7 is, amely dolgozatom egyik fő témájaként részletesebben is bemutatásra kerül.

#### **3.5.4 A P2RX7 génje és hangulatzavarokban betöltött szerepe**

A humán P2RX7 purin receptor génje a 12-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el, a 12q24.31 lókuszon. A gén hossza 53 kilobázis, tőle nem messze, 23 kilobázisnyi távolságra található a P2RX receptor család másik tagja, a P2RX4. A két gén közel 49%-ban azonos aminosav-szekvenciájú fehérjét kódol, ezért elképzelhető, hogy duplikáció során jöttek létre. A humán P2RX7 gén 13 exonból áll, és jelenleg több mint 600 SNP-jét ismerjük, köztük számos, a gén-expresszió szintjét befolyásoló, valamint aminosav cserét okozó SNP-t (Sluyter és Stokes 2011, Wiley és mtsai 2011). A P2RX7 génről az alternatív splicing mechanizmusával tízféle géntermék íródik át – az "A" variáns az eredeti, teljes hosszúságú fehérje, amit 595 aminosav épít fel. A splice variánsok (izoformák) szöveti eloszlása, funkcionális tulajdonságai, valamint patoplasztikus szerepe még vizsgálatok tárgya (Sluyter és Stokes 2011).

A P2RX7 génvariánsok és a hangulatzavarok lehetséges összefüggését először egy kanadai munkacsoport vetette fel. Genetikailag homogén populáción végzett kapcsoltsági analízisük eredményeként azt kapták, hogy a 12q23-q24 kromoszóma-régió, amely többek között a P2RX7 génjét is tartalmazza, összefüggésbe hozható a bipoláris zavarral (Morissette és mtsai 1999, Shink és mtsai 2005). Később egy másik munkacsoport, hasonló módszertani eljárást alkalmazva, a major depresszió és a fenti kromoszóma-régió közötti összefüggést mutatta ki (Abkevich és mtsai 2003).

A kromoszóma-régió további részletes vizsgálata a P2RX7 gén rs2230912 polimorfizmusát azonosította rizikó-faktorként, ami a receptorban egy aminosav cserét (Gln460Arg) okoz (Barden és mtsai 2006). Ennek az SNP-nek a szerepét több, későbbi vizsgálatban igyekeztek megerősíteni, azonban az eredmények ellentmondásosak mind az unipoláris major depresszió, mind a bipoláris zavarok esetén (Sluyter és Stokes 2011). Esetenként sikerült összefüggést kimutatni a G (Arg) allél hordozása és az unipoláris major depresszió (Lucae és mtsai 2006, Soronen és mtsai 2011), valamint a bipoláris zavar (Barden és mtsai 2006, McQuillin és mtsai 2009) emelkedett rizikója között. Ezzel párhuzamosan születtek negatív eredmények is unipoláris major depresszió vonatkozásában (Lavebratt és mtsai 2010), illetve unipoláris major és bipoláris zavarban szenvedő betegcsoportok vizsgálatánál (Green és mtsai 2009, Grigoriu-Serbanescu és mtsai 2009).

Mivel az rs2230912 polimorfizmus funkcionális – vagyis a receptor aktivitás szintjén megjelenő – következményei napjainkban még nem egyértelműek (Sluyter és Stokes 2011), így lehetséges, hogy valójában nem az aminosavcserét okozó SNP, hanem a vele kapcsolatban lévő – és funkcionális relevanciával bíró – SNP-knek tulajdonítható a depresszióval mutatott asszociáció (Sluyter és mtsai 2010). Munkacsoportunk vizsgálatai alapján felmerült a gén 3' UTR régiójában található feltételezett miRNS-kötőhely polimorfizmusok szerepe is – mint például a dolgozatomban tárgyalt 2164 A/C (rs1653625) polimorfizmusé –, mivel ezek kapcsolatban állhatnak a Gln460Arg SNP-vel (Rahman és mtsai 2010). Mivel tehát a P2RX7 nem nevezhető tipikus kandidáns génnek, ezért napjainkban magának a P2RX7 receptornak a hangulatzavarokban betöltött biológiai szerepéről is viszonylag keveset tudunk. Kurrens szakirodalmi adatok alapján a monoaminerg rendszer mellett a purinerg és a glutamaterg rendszereken keresztül is hathat P2RX7 gén és receptor a hangulatra.

Egy, számos állatmodellen alapuló vizsgálat eredményeit bemutató tanulmány (Sperlagh és mtsai, 2012) szerint a P2RX7 receptorok hiánya vagy működésük



blokkolása antidepresszáns fenotípushoz vezet. Mint ismeretes, a P2RX7 nagy mennyiségben expresszálódik a hematopoetikus sejteken, továbbá részt vesz a perifériás citokinek, például az IL-1 $\beta$  szintézisének szabályozásában is. Mivel az IL-1 $\beta$  a depresszív viselkedés fontos mediátora, ezért feltételezhető, hogy jelentős közvetítő szerepet játszik a P2RX7 hangulatzavarokkal kapcsolatos működésében. Ezzel ellentétben más vizsgálatok eredményei szerint, ha a nem-hematopoetikus sejteken (pl. neuronokon vagy asztrocitákon) gátolták vagy blokkolták a P2RX7 receptorok működését, akkor ez antidepresszáns fenotípushoz vezetett. Ugyanakkor hematopoetikus sejteken (pl. immunsejteken, makrofágokon vagy mikrogliaikon) ez a fajta változás nem volt megfigyelhető (Sperlagh és mtsai, 2012).

Szintén állatkísérletek és humán vizsgálatok eredményei (Sperlagh és mtsai, 2012) utalnak arra, hogy a rendkívül magas glutamát transzmisszió ugyancsak szerepet játszhat a hangulatzavarok patofiziológiájában. Ezek szerint az agyban végbemenő fokozott P2RX7 receptor-aktivitás emelkedett glutamát felszabadulást eredményez, amely ez által aktiválja az extraszinaptikus NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamát receptorokat. Ez azután olyan neurotrofikus faktorok szintjének változásához vezet, mint amilyen például a BDNF. A továbbiakban ezen változások tartós fennállása okozhat változásokat a neuroplaszticitásban és patológiás elváltozásokat a viselkedésben. Ezen eredmények mellett a P2RX7 receptor KO egereknél az NR2B (amely az NMDA receptor egyik alegysége) túlműködését figyelték meg, amelynek egyfajta kompenzálás lehet a célja.

A purinerg és glutamaterg rendszerek mellett a monoaminerg rendszer diszregulációja is szerepet játszhat a P2RX7 hangulatra gyakorolt hatásában (Sperlagh és mtsai, 2012). P2RX7 KO egereknél ugyanis – „tail suspension” (TST) és „forced swim” (FST) tesztekben – a megváltozott viselkedést megváltozott monoamin szint kísérte a hippocampusban, az amygdalában és a striátumban. A „forced swim” tesztben (FST) a csökkent kétségbeesett viselkedéssel, míg a „tail suspension” vizsgálatban (TST) az enyhébb mértékű bénultsággal párhuzamosan fokozott norepinefrin szint volt tapasztalható az amygdalában, amelyet a P2RX7 antagonistá hatása okozhatott.

Bár az eddigi – főleg állatkísérletekből származó – eredmények némiképp ellentmondásosak, mégis úgy tűnik, hogy a hangulatzavarok kezelésében a monoaminerg rendszer mellett a glutamaterg és a purinerg rendszerek is új terápiás lehetőségeket kínálnak a klinikumban (Chung 2012, Li és mtsai 2012, Sperlagh és mtsai, 2012). Köztudott, hogy a klasszikus, első generációs antidepresszívumok azáltal

emelik meg az agy monoamin szintjét, hogy a monoamin felszabadulása után megakadályozzák annak visszavételét. A depresszió kezelésében napjainkban leggyakrabban alkalmazott monoamin visszavétel gátlók klinikai hatása és a gyógyulás aránya a terápiás válasz késleltetett kezdete miatt azonban csekélynek mondható. Vagyis, bár ezek a hatóanyagok várhatóan sejtszinten elég gyorsan megemelik a monoamin szintet, a depressziós tünetek súlyossága csak hetekkel a terápia megkezdése után csökken. Éppen ezért a hangulatzavarok kezelésének sikerességében alapvető fontosságú az alternatív, más szóval következő generációs antidepresszívumok kifejlesztése. Az utóbbi időben az olyan glutamát receptor antagonisták, mint amilyen például a ketamin vagy a 2-metil-6-(feniletilin)-piridin (MPEP), nagy figyelmet kaptak mint a depresszió kezelésének gyorsan ható terápiás alternatívái (Chung 2012, Li és mtsai 2012).

### **3.5.5 MikroRNS-kötőhely polimorfizmusok**

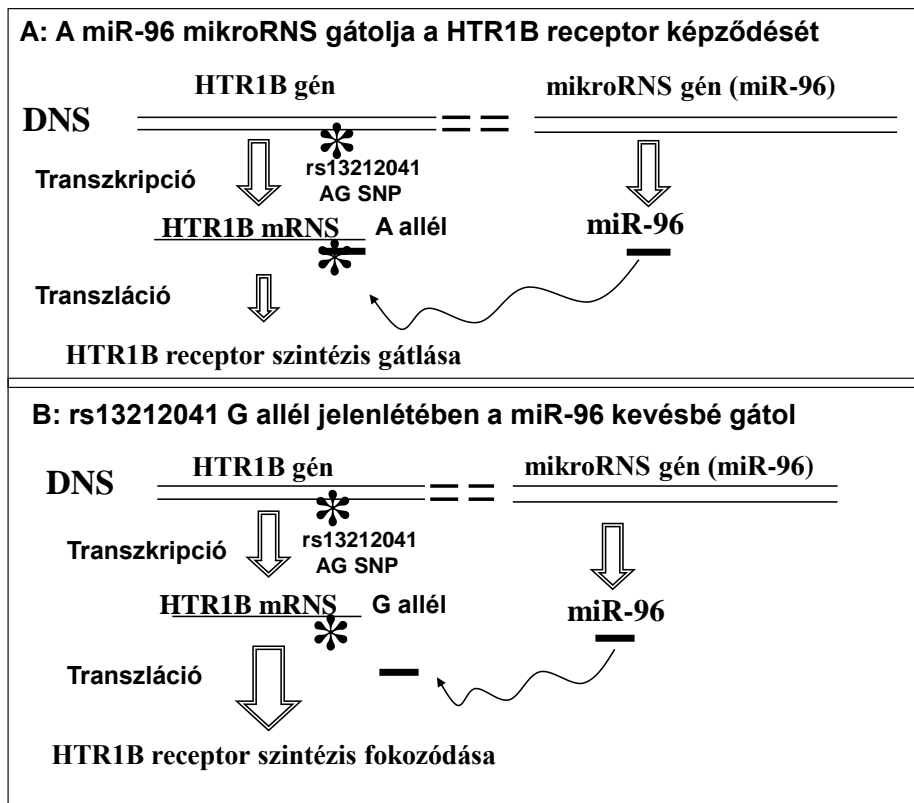
Az utóbbi évtizedek élettudományi kutatásainak jelentős felismerése, hogy a fehérje-kódoló RNS (mRNS), a riboszomális RNS (rRNS), valamint a transzfer RNS (tRNS) mellett egyéb – összefoglaló néven: nem fehérje-kódoló RNS-ek – is léteznek és vesznek részt számos celluláris folyamatban (Iacoangeli és mtsai 2010). Jelenlétükre utal az az eredmény is, mely szerint a humán genom kb. 93%-a íródik át RNS-re, ugyanakkor a genomnak csak mintegy 1,3%-a kódol fehérjéket: vagyis az átíródott RNS nagy része nem fehérjéket kódol (Chang és mtsai 2009). A fehérjét nem kódoló RNS-eknek számos – funkciójukban és struktúrájukban eltérő – típusa van, mint például a rövid RNS-ek közül a mikroRNS, a small interfering RNS (siRNS), a Piwi-interacting RNS (piRNS), vagy a hosszú RNS-eket képviselő long intergenic non-coding RNS (lincRNS) (Chang és mtsai 2009, Iacoangeli és mtsai 2010, Tal és Tanguay 2012). Ezek közül a következőkben a mikroRNS-t (miRNS) tárgyalom részletesebben, mivel a dolgozatban vizsgált egyik polimorfizmus a P2RX7 feltételezett miRNS kötőhelyét érinti.

A miRNS-ek kb. 18-24 nukleotidból álló, „érett” formájukban egyszálú molekulák, amelyek a gén-expresszió poszt-transzkripcionális szakaszában működve szabályozzák annak mértékét (Tal és Tanguay 2012). A miRNS-eket kódoló gének vagy önállóan helyezkednek el a genomban, vagy egy fehérjét kódoló gén intronikus (ritkán exonikus) régióiban lokalizálódnak. Utóbbi esetben az ún. gazda gén promotőre szabályozza expressziójukat, míg az előbbi esetben saját promotőruk van, melyen hasonló szabályozó mechanizmusok működnek (pl. transzkripciós enhancerek és

silencerek), mint történik az a fehérjét kódoló gének esetében (Rahman 2013, Tal és Tanguay 2012). Jelenlegi becslések szerint emberben eddig kb. 1000 miRNS ismert, továbbá emlősökben a protein-kódoló gének legalább 30-60%-a miRNS-függő poszttranszkripció szabályozás alatt áll (Mouillet-Richard és mtsai 2012, Rahman 2013, Tal és Tanguay 2012).

A miRNS érés bonyolult folyamat, melynek első lépései a sejtmagban zajlanak. Itt keletkezik különböző enzimek és egyéb fehérjék (RNS polimeráz II és III; DGCR8 és Drosha) segítségével a miRNS génről átíródó pri-miRNS, majd a pre-miRNS. Ezt követően a pre-miRNS az exportin-5 fehérje segítségével átjut a magmembránon és a citoplazmában újabb enzimek (pl. Dicer) és fehérjék mediálásával folytatódik az érési folyamat (Tal és Tanguay 2012, Tömböl és mtsai 2007). A miRNS érés végeredménye az érett miRNS, amely számos fehérjével (pl. „Argonauta” nukleázok, GW182) együtt az ún. miRISC-t (miRNA-induced silencing complex) alkotja. Ez a miRISC a target mRNS 3'-UTR végén lévő miRNS kötő szekvenciákhoz kapcsolódva a transzláció gátlásához, ritkább esetben serkentéséhez, vagy – teljes komplementaritás esetén – az mRNS lebomlásához vezet (Chang és mtsai 2009, Mouillet-Richard és mtsai 2012, O'Connor és mtsai 2012, Tal és Tanguay 2012).

A miRNS gének polimorfizmusainak vizsgálata mellett az egyes mRNS-ek 3'UTR szakaszán található miRNS kötőhely polimorfizmusok (miR-SNP-k) tanulmányozása hozott a pszichiátriai genetika szempontjából érdekes eredményeket. Például a szerotonin receptor gén, az 5-HT1B 3'UTR-ében kifejeződő rs1321204 SNP G variánsa mérsékli az ide kötődő miRNS (miR-96) kötődési affinitását. Mivel a miR-96 gátolja az 5-HT1B receptor szintézisét, a miRNS kötés gyengülése következtében a receptor-expresszió fokozott lesz (Mouillet-Richard és mtsai 2012, Rahman 2013). Az 1. ábra vázlatosan mutatja be a miRNS kötőhely polimorfizmusok feltételezett biológiai hatásmechanizmusát Jensen és munkatársai (2009) eredményeinek példáján, akik publikációjukban a HTR1B receptor képződésének feltételezett módját ismertetik.



**1. ábra:** A mikroRNS polimorfizmusok feltételezett biológiai hatásmechanizmusa a HTR1B target gén és a miR-96 mikroRNS gén esetében.

Az A) és a B) ábra felső részében a target gén – jelen esetben a HTR1B – és a tőle függetlenül elhelyezkedő mikroRNS gén – ebben az esetben a miR-96 nevű miRNS gén – DNS-en való elhelyezkedését ábrázoltam vázlatosan. A target génen (HTR1B) van egy SNP, amely ebben a példában az rs13212041 nevű polimorfizmus, és amelynek A és G allélja ismert. Az A) ábrán azt jelöltem, hogy mi történik az A allél jelenlétében, a B) részben pedig azt, hogy milyen hatása van a G allél jelenlétének.

A transzkripció során minden génről RNS másolat készül: a HTR1B esetében ez egy mRNS és fehérje-szintézist fog irányítani, a miRNS esetében pedig ez a miR-96 gén másolat, amelyből a miR-96 mikroRNS lesz, és amelyről nem képződik fehérje.

A mikroRNS-ek funkciója, hogy a target mRNS-hez bekötődjenek, amely azután általában csökkenti a target mRNS-ről történő fehérje szintézisét – jelen esetben a HTR1B receptor szintézisét. Ez azonban csak az A allél esetében jöhet létre: az 1. ábra B) részében látható, hogy a G allél jelenlétében a miR-96 nem tud bekötődni megfelelően a target mRNS-hez, ezért nem jön létre a gátlás, vagyis ezáltal a target fehérje mennyisége megnő.

Jensen és munkatársai (2009) a bemutatott mechanizmust *in vitro* kísérletekkel és asszociációelemzéssel támasztották alá. A fent bemutatott rs13212041 polimorfizmus az agresszióval mutatott összefüggést egy 359 fiatal felnőttből álló minta vizsgálatkor: az AA genotípusú vizsgálati személyek szignifikánsan magasabb – magatartászavarral összefüggő – agresszióról számoltak be a munkacsoport által felvett, a DSM-IV. tünetlistáján alapuló kérdőíven, mint az AG heterozigóta vagy GG homozigóta személyek.

A miRNS-ekről és a különböző betegségek molekuláris hátterében betöltött szerepükről leginkább a tumorbiológia területén gyűlnek az ismeretek, az idegrendszeri kórképekkel való kapcsolatuk egyelőre kevésbé feltérképezett (Mouillet-Richard és mtsai 2012). Annyi azonban bizonyos, hogy az idegrendszer normális fejlődéséhez szükségesek a miRNS-ek: így például a miR-133b jelenléte elengedhetetlen a dopaminerg sejtek megfelelő érésehez (O'Connor és mtsai 2012). Ezen túl néhány klinikai populációban végzett vizsgálat eredménye is arra utal, hogy a depresszió kialakulásában is szerepe van bizonyos miRNS-eknek, például a miR-182-nek és a miR-30e-nek (Mouillet-Richard és mtsai 2012, O'Connor és mtsai 2012).

A biológiai hatás pontos leírását egyébként az is megnehezíti, hogy a miRNS-ekkel kapcsolatban a legtöbb kísérleti eredmény *in silico* elemzésen vagy *in vitro* vizsgálatokon, esetleg állatmodelleken alapul, a humán agy működésében szerepet játszó miRNS-ekről azonban nagyon kevés megbízható információ áll a rendelkezésünkre. Egy nemrég megjelent összefoglaló tanulmány (Mouillet-Richard és mtsai, 2012) szintén csupán 1-2 konkrét példát hoz fel, amelyek egy részében magában a miRNS-ben találtak a depresszió rizikóját növelő polimorfizmusokat, míg más esetekben a korábban részletesen is bemutatott HTR1B kötőhely polimorfizmust citálják. Ugyanakkor egyre több adat jelenik meg a miRNS-ek farmakológiai jelentőségével kapcsolatban (Hansen és mtsai, 2013). A miR-16 nevű miRNS-ről például feltételezik, hogy szerepet játszik az SRI típusú antidepresszívumok hatásában (Baudry és mtsai, 2011), mivel a szerotonin transzporter a target fehérjéje.

Mivel a P2RX7 gén szerepét a hangulatzavarok hátterében számos vizsgálat igazolta (lásd 3.5.4. alfejezetet), felmerült, hogy az ebben lévő miRNS kötőhelyek polimorfizmusai is kapcsolatban állhatnak a hangulatzavarok kialakulásának kockázatával. Ennek jegyében munkacsoportunk egyik korábbi munkájában egy ilyen polimorfizmus (rs1653625) szerepét vizsgálta (Rahman és mtsai 2010).

### **3.6 A depressziós epizód súlyosságának kérdőíves vizsgálati módszerei**

A tünetbecslő skálák alkalmazásának indokoltsága többrétű. Használatukkal elsősorban standardizált adatokhoz juthatunk, vagyis ideális esetben a kapott eredmény csak a vizsgált személy állapotától és nem a felvétel körülményeitől (pl. idő, hely, a felvevő személye) függ. Másodsorban a becslőskáláknak fontos szerepe van egy adott beteg utánkövetése során, mivel a kezelés hatására létrejövő változások detektálhatóak és nyomonkövethetőek az első alkalommal felvett és a későbbi viziteken rögzített adatok összehasonlítása alapján. Gyakorlati szempontból a tünetbecslő skálák – legalábbis az önkitöltős skálák – fontos erénye, hogy a felvételhez egyrészt nem szükséges szakember, vagyis költséghatékonyak, másrészt egy időben több vizsgálati személlyel is fel lehet venni az adott kérdőívet. Ez utóbbi például egy genetikai-epidemiológiai kutatásnál lehet előnyös, ahol az a cél, hogy viszonylag rövid idő alatt minél több személyt sikerüljön a vizsgálatba bevonni. A tünetbecslő skálák további előnye, hogy a betegek a számukra „kínos” kérdések (mint például a szexualitás vagy a kognitív hanyatlás) kapcsán kevésbé jönnek zavarba, és így feltehetőleg őszintébben fognak válaszolni (Blacker 2009).

Az alábbiakban a szakirodalomban, valamint a klinikai gyakorlatban leggyakrabban használt, főként depressziós tünetek felmérésére kidolgozott tünetbecslő skálákat mutatom be röviden.

#### **3.6.1 A Hamilton Depresszió Skála (HRSD)**

A depresszió súlyosságának mérésére és állapotkövetésére az egyik leggyakrabban használt mérőeszközt, a Hamilton Rating Scale for Depression-t (HRSD vagy HAM-D: Hamilton Depression Scale) Max Hamilton (1960) dolgozta ki, amely elsődlegesen a depresszió súlyosságának monitorozására, nem pedig diagnosztikai célokra alkalmas. Leginkább gyógyszervizsgálatokban a kezelésre adott válasz kiértékelésére alkalmazták, illetve egyéb terápiás intervenciók kapcsán használták. A kérdőívet – a beteggel felvett interjú és a beteg megfigyelése alapján – klinikus vagy kiképzett laikus veszi fel. A későbbi kiértékelés során pontosabb eredményekhez lehet jutni, ha családtagoktól, ápolóktól származó adatokat is felhasználunk. A tesztnek 17, 21 és 24 tételből álló változata is létezik, leggyakrabban – mind hazánkban, mind világszerte – a 17 és a 21 tételű változatot alkalmazzák a szakemberek. A 17 tételű verzióban a következő depressziós, valamint az ezeket kísérő tünetek kerülnek felsorolásra: depressziós hangulat; bűntudat; szuicid tendenciák; inszomnia; a munkatevékenység és az aktivitás

szintje; gátoltság; izgatottság; szorongás; szomatikus tünetek; hipochondria; súlycsökkenés; betegségtudat (betegségbelátás). A 21 és a 24 tételes változat a következő tünetekkel egészül ki: a tünetek napszaki ingadozása; deperszonalizáció, illetve derealizáció; paranoid tünetek; kényszeres tünetek; tehetetlenség; reménytelenség, valamint értéktelenség érzés. A skála kitöltése kb. 15-30 percet vesz igénybe.

A HRSD legfőbb kritikája szerint a skála túl nagy hangsúlyt fektet a betegség szomatikus és viselkedési tüneteire. Szintén probléma, hogy nem szerepelnek benne olyan hangulati tünetek, mint például az érzelmi válaszok csökkenése, az örömré való képesség elvesztése, az érdektelenség, valamint a koncentráció zavara. További probléma, hogy szomatikus betegekben és idősekben a skála validitása kérdéses, mivel túlsúlyban vannak benne a szomatikus tünetekre vonatkozó tételek (Blacker 2009, Rózsa és mtsai 2006).

### **3.6.2 A Zung Önértékelő Depresszió Skála (ZDS vagy Zung WWK)**

A William Zung (1965) által publikált önkitöltő kérdőív összesen 20 egyenes és fordított tételből áll, melyeket Likert-típusú skálán 1-től 4 pontig lehet értékelni. Zung eredeti céljai szerint egy gyors és egyszerű mérőeszközt kívánt szerkeszteni a depresszió súlyosságának becslésére. Konceptiója szerint a depressziót jellemző tüneteket affektív, szomatikus, pszichomotoros és pszichológiai csoportba lehet sorolni. A mérőeszköz ezek közül elsősorban a szomatikus és a pszichológiai tünetcsoportokat méri. A skálát elsődlegesen a klinikai kutatásokban használják mint a terápia hatékonyságát mérő eszközt. Az orvosi gyakorlatban szűrőtesztként is alkalmazzák (Shafer 2006). Magyar mintán Simon Angyalka (1988) depressziós és egészséges személyek (N=200) tesztelésével standardizálta a mérőeszközt.

### **3.6.3 A Depresszió Szűrő Kérdőív (CES-D)**

A CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) önkitöltő kérdőívet elsősorban az átlagpopulációban megjelenő depresszió szűrésére fejlesztette ki Lenore S. Radloff (1977). A kérdőívet ugyanakkor számos speciális populációban validálták, és a klinikumban is alkalmazzák (pl. stroke-on átesettek, sclerosis multiplex-es, daganatos és pszichiátriai betegek esetében). Az eredeti kérdőív 20 tételes, egyenes és fordított tételre is tartalmaz. Az itemeket négyfokú Likert-skálán lehet értékelni az adatfelvételt megelőző héten észlelt állapotnak megfelelően. Később számos rövidebb verzió is született, így egy 10-tételes idősebbeknek és egy 9-tételes rheumatoid arthritis-

ben szenvedőknek, továbbá gyermekek számára is készült egy módosított változat (Smarr és Keefer 2011). A kérdőív tételei négy faktorba sorolhatóak: (1) nyomott hangulat (pl. rossz hangulat, magányosság, sírás); (2) pozitív hangulat (pl. reménykedés, boldogság); (3) szomatikus problémák és csökkent aktivitás (pl. alvászavar és étvágytalanság, nehézség bármilyen tevékenység elkezdésében); (4) zavarok az interperszonális kapcsolatokban (a személy úgy érzi, hogy az emberek barátságtalanok vele és nem szeretik). A CES-D magyar nyelvű változatának validálásával Novák Márta és munkacsoportja (2010) foglalkozik.



## 4. Célkitűzések

A bemutatásra kerülő munka fő célkitűzése **két olyan biomarker (a VEGF fehérjesszint és a P2RX7 gén polimorfizmusok) vizsgálata volt**, melyek – az aktuális irodalmi adatok alapján – **összefüggésben állhatnak a depresszió súlyosságával, illetve előre jelezhetik a terápia sikerességét**. A vizsgálatba unipoláris major depresszióval (MDD) és bipoláris zavarral (BPD) diagnosztizált betegeket, valamint egészséges kontroll személyeket vontunk be.

### 4.1 A periférián mérhető VEGF fehérjesszint mint lehetséges terápiás prediktor

Szakirodalmi eredmények alapján feltételezhető volt, hogy a VEGF jelentős szerepet játszik mind a hangulatzavarok molekuláris háttérében, mind azok kezelésében. Jelen vizsgálat célja annak a kérdésnek a megválaszolása volt, hogy a kezelés megkezdése előtt, illetve a 28 napos kezelés után mért **perifériás VEGF szint összefüggésben áll-e a major depressziós epizódban (MDE) szenvedők gyógyszeres terápiájának sikerességével**.

### 4.2 A P2RX7 genetikai polimorfizmusai mint a depresszió lehetséges rizikófaktora

Genetikai asszociáció-vizsgálatainkban arra a kérdésre igyekeztünk választ kapni, hogy **kimutatható-e összefüggés a P2RX7 gén bizonyos variánsai (rs2230912 és rs1653625) mint lehetséges rizikófaktorként, valamint az MDD, illetve a BPD előfordulása között**. Ezt a kérdést eset-kontroll vizsgálati modell alkalmazásával teszteltük. Ezen túlmenően **dimenzionális megközelítési módot** is alkalmaztunk, mivel ez kismértékű genetikai hatások azonosítását is lehetővé teszi. Ebben az esetben kérdésünk az volt, hogy **kimutatható-e összefüggés a vizsgált genetikai markerek és a depressziós tünetek súlyossága között?** A „depresszió” és „szorongás” kvantitatív fenotípusait a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) és a Montgomery-Åsberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS) segítségével jellemeztük.

## **5. Módszerek**

Vizsgálati személyeink egy nagyobb battéria részeként töltötték ki a jelen dolgozatban szereplő HADS és MADRS tünetbecslő skálákat. A bemutatásra kerülő vizsgálatokhoz szükséges etikai engedélyeket az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-TUKEB) hagyta jóvá [az etikai engedély száma: 4514-0/2010-1018EKU(294/PI/10.)]. Ennek megfelelően minden résztvevő előszóban történő tájékoztatást követően, hozzájárulási nyilatkozat aláírásával hitelesítette a vizsgálatban való részvételét.

### **5.1 A vizsgálatokban résztvevő személyek**

A disszertációmban bemutatott eredmények bő 400 hangulatzavarban szenvedő beteg, valamint közel 560 kontroll személy kiterjedt fenotípusos jellemzésén, illetve biomarkerei alapján létrehozott változók adatain alapulnak. Az egyes elemzések almintáiba olyan különböző kritériumok mentén válogattuk be a személyeket, mint például az életkor, a klinikai státusz (diagnózis), vagy az érvényes genetikai és fenotípusos adatok megléte. A klinikai mintát aktuálisan major depressziós epizódban szenvedő betegek alkották, akiket a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömbjének Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályán vagy a Nyírő Gyula Kórház Pszichiátriai Osztályán kezeltek. A klinikai minták kontrolljaként létrehozott csoportba az egyetemen folyó pszichogenetikai kutatásokban résztvevő hallgatókat vontunk be. A 2. táblázatban összesítettem az alminták legfontosabb jellemzőit (elemszám, életkor, nemi arányok). A szűrési feltételeket, illetve az elemzésekben használt alminták jellemzőit az alábbi alfejezetekben részletezem.

**2. táblázat:** Az elemzésekben használt alminták legfontosabb jellemzői.

Minták	Alcsoportok	Elem- szám	Életkor				Nemi arány	
			Átlag	SD	Min.	Max.	Férfi	Nő
VEGF vizsgálatok <sup>I</sup>	TELJES BETEG	34	44,6	±12,6	19	70	9 (26,5%)	25 (73,5%)
	MDD	21	44,2	±14,1	19	70	6 (28,6%)	15 (71,4%)
	BPD	13	45,2	±10,1	28	61	3 (23,1%)	10 (76,9%)
Első pszicho- genetikai vizsgálat <sup>II</sup>	TELJES BETEG	171	48,5	±11,0	21	69	43 (25,1%)	128 (74,9%)
	MDD	107	50,4	±10,8	21	69	29 (27,1%)	78 (72,9%)
	BPD	64	45,2	±10,8	23	64	14 (21,9%)	50 (78,1%)
	TELJES KONTROLL	178	23,2	±5,0	18	44	49 (27,5%)	129 (72,5%)
Kibővített pszicho- genetikai vizsgálat <sup>III</sup>	TELJES BETEG	315	47,3	±11,5	19	70	78 (24,8%)	237 (75,2%)
	MDD	195	48,6	±11,8	19	70	50 (25,6%)	145 (74,4%)
	BPD	120	45,2	±10,7	21	65	28 (23,3%)	92 (76,7%)
	TELJES KONTROLL	373	28,3	±12,4	18	69	112 (30%)	261 (70%)
	'KORRA- KORRIGÁLT' KONTROLL	163	37,8	±12,9	19	69	42 (25,8%)	121 (74,2%)

### 5.1.1 A VEGF perifériás fehérjeszint vizsgálatok betegmintája

Ezt a vizsgálati mintát 34 fekvőbeteg alkotta, akik aktuálisan major depressziós epizódban (MDE) szenvedtek. A 9 férfi és 25 nő átlagéletkora 44,6(±12,6) év volt. A major depressziós epizódban szenvedő betegek közül 21 primer diagnózisa unipoláris major depresszív zavar (MDD) volt, 13 pedig bipoláris zavarban (BPD) szenvedett,

<sup>I</sup> Halmai, Z., Dome, P., Dobos, J., Gonda, X., Szekely, A., Sasvari-Szekely, M., Faludi, G., Lazary, J. (2013) Peripheral vascular endothelial growth factor level is associated with antidepressant treatment response: results of a preliminary study. *J Affect Disord.* 144(3), 269-73.

<sup>II</sup> Hejjas, K., Szekely, A., Domotor, E., Halmai, Z., Balogh, G., Schilling, B., Sarosi, A., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2009) Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 150B(2), 295-9.

<sup>III</sup> Halmai, Z., Dome, P., Vereczkei, A., Abdul-Rahman, O., Szekely, A., Gonda, X., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2013) Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord.* 150(1), 104-9.

amelyet két képzett pszichiáter állapított meg a DSM-IV. kritériumainak megfelelően (APA, 2001). Kizárási kritérium volt, ha a betegek a DSM-IV. első tengelyén megállapítható egyéb diagnózisa (is) volt az MDD vagy a BPD mellett.

A vizsgálatba történő beválasztás idején, az első vizit alkalmával egyik beteg sem szedett antidepresszívumot. Ugyanakkor nem zártam ki a más pszichotróp gyógyszert (pl. hangulatstabilizálót, szorongásoldót) szedőket (a vizsgálatba történő beválasztás időpontjában csupán 13 olyan beteg volt, akik egyáltalán nem szedtek pszichiátriai gyógyszert). A beválasztás előtt a potenciális vizsgálati személyek teljes klinikai és laboratóriumi kivizsgáláson estek át, melynek célja a VEGF szintet befolyásoló egyéb tényezők kontrollálhatósága volt. A felméréshez testsúly, testmagasság és vérnyomásmérés is tartozott. Kizárási kritérium volt a magas éhgyomri vércukorszint ( $>5,6$  mmol/l), a magas szisztolés vérnyomás ( $>140$  mmHg), az Adult Treatment Panel III. által definiált „határérték koleszterinszint” felső szintjénél magasabb koleszterinszint ( $\approx 6,2$  mmol/l), a terhesség, valamint kifejezett fertőzésre és/vagy gyulladásra utaló jelek (emelkedett vörösvértest-süllyedés és/vagy leukocitózis és/vagy emelkedett CRP, továbbá láz) megléte (National Cholesterol Education Program, 2002).

Mindezek mellett szintén kizárási kritérium volt az olyan jelentősebb kardiovaszkuláris esemény előfordulása a beválasztást megelőző fél évben, mint pl. az akut miokardiális infarktus, az artériás végtagi érelzáródás és az ischémiás stroke, továbbá a kórelőzményben dokumentált rosszindulatú vagy vérképzőszervi megbetegedések, valamint a rheumatoid arthritis. A betegek dohányzási szokásai szintén feljegyzésre kerültek.

### **A „kezelésre reagáló” és a „kezelésre nem reagáló” betegcsoportok definíciója**

A depressziós tünetek súlyosságát mind az első vizit ( $V_1$ ), mind a kontroll vizit ( $V_2$ ) alkalmával a Montgomery-Åsberg Depresszió Pontozó Skálával (MADRS) mértük fel. Mivel a vizsgálat egyik fontos kérdéscélje volt, hogy az endoteliális progenitor sejtek (EPC) száma változik-e a kurrens depressziós epizód gyógyulása (és kezelése) során, amelyet viszont befolyásol a menstruációs ciklus, ezért a két vizit közötti időszakot 28 napban határoztuk meg. Azokat a személyeket, akiknek a MADRS összpontszáma az első viziten 20 pont alatt volt, nem vontuk be a vizsgálatba, mivel tüneteik nem érték el a depresszió „közepesen súlyos” szintjét (Snaith és mtsai 1986). A betegek a két vizit között egyénre szabott, a jelenleg elfogadott terápiás irányelveknek megfelelő farmakoterápiás kezelésben részesültek.

Az elemzésekhez mintánkat két csoportra osztottuk: a *'kezelésre reagálók'* csoportját azok alkották, akiknek a kontroll viziten ( $V_2$ ) a MADRS összpontszámuk legalább 50%-kal volt alacsonyabb az első vizitkor ( $V_1$ ) mért összpontszámukhoz képest. A *'kezelésre nem-reagálók'* csoportjába pedig azok kerültek, akiknek a kontroll viziten mért MADRS összpontszáma magasabb volt, mint az első viziten mért összpontszám fele.

### 5.1.2 A genetikai markerek vizsgálataiban résztvevő személyek

Az első pszichogenetikai vizsgálatba 171, 18 és 70 év közötti, depressziós epizódban szenvedő beteget vontunk be a Kútvolgyi Klinika Pszichiátriai Osztályán. A betegek diagnózisa major depresszió (MDD) vagy bipoláris zavar (BPD) volt, amelyet a DSM-IV. (APA 2001) kritériumai alapján határoztak meg a pszichiáter kollégák. A betegcsoport (MDD=107; BPD=64) átlagéletkora  $48,5 \pm (11,0)$  év volt, melynek 25,1%-át férfiak, 74,9%-át pedig nők alkották. A kontroll személyek (N=178) csoportját – akik pszichiátriai anamnézissel saját bevallásuk szerint nem rendelkeztek – az Eötvös Loránd Tudományegyetem Pszichológiai Intézetében folyó pszichogenetikai vizsgálatok résztvevői alkották. A minta átlagéletkora  $23,2 (\pm 5,0)$  év volt, a csoport 27,5%-át férfiak, míg 72,5%-át nők alkották, vagyis a mintát nemben igen, de korban nem sikerült illeszteni a betegcsoporthoz.

Kibővített pszichogenetikai vizsgálatunkba további 144, aktuálisan major depressziós epizódban szenvedő beteget sikerült bevonnunk, akiket a Kútvolgyi Klinika, valamint a Nyíró Gyula Kórház Pszichiátriai Osztályának valamelyikén kezeltek. A major depresszió (MDD) vagy a bipoláris zavar (BPD) diagnózisát ebben az esetben is a DSM-IV. (APA 2001) kritériumai alapján két pszichiáter kolléga közösen kialakított véleménye alapján állítottuk fel. A kiterjesztett mintán végzett vizsgálatokban összesen 315 (MDD=195; BPD=120), 18 és 70 év közötti beteg vett részt. Átlagéletkoruk  $47,3 (\pm 11,5)$  év volt, a nemi arány pedig az első vizsgálathoz hasonlóan alakult: 24,8% férfi és 75,2% nő. A kontroll csoportot szintén kibővítettük, továbbra is kizárva azokat, akiket – saját bevallásuk szerint – aktuálisan vagy korábban már kezeltek valamilyen pszichiátriai betegséggel. Emellett – a kérdőívet kidolgozó Snaith (2003) javaslata alapján – a HADS depresszió alskála pontszáma alapján kizártuk azon kontroll személyeket is, akik az önbeszámoló alapján enyhe depressziós tüneteket produkáltak, vagyis összpontszámuk 11 vagy e fölötti volt (ez csupán 3 személyt jelentett). A kiterjesztett kontroll csoport (N=373) átlagéletkora  $28,3 (\pm 12,4)$  év volt, a minta 30,0%-át férfiak, míg 70,0%-át nők alkották.

## **A 'korra-korrigált' kontroll csoport definiálása**

Figyelembe véve egyrészt, hogy a hangulatzavarok első epizódja – legalábbis az esetek nagyobb részében – fiatal felnőttkorban jelentkezik (Akiskal 2002), másrészt hogy a kutatásunkban résztvevő betegek átlagéletkora jóval meghaladta a kontroll mintáét, a kontroll csoporton belül elkülönítettünk egy idősebb személyekből álló csoportot (N=163; átlagéletkor 37,8(±12,9) év; nemi megoszlás: 25,8% férfi, 74,2% nő). A csoport kialakításánál fontos szempont volt, hogy a vizsgálati személyek – a nem és természetesen az életkor mellett – rendelkezzenek a tesztelt polimorfizmusok genotípusos adataival, valamint hogy a HADS depresszió pontszámuk ne érje el, illetve ne haladja meg a korábban is már kizárási kritériumként meghatározott 11 pontot. Az így kialakult csoportból a legidősebb személyeket választottuk be a „szűkített”, ún. 'korra-korrigált' kontroll csoportba.

## **5.2 A depresszió és a szorongás súlyosságát mérő eszközök**

### **5.2.1 The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

A szorongásos és depressziós tünetek súlyosságának felmérésére a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) kérdőívet használtuk. Az önbeszámolón alapuló mérőeszközt Anthony Zigmond és Philip Snaith (1983) fejlesztette ki elsősorban nem pszichiátriai beteg-populáció hangulatának felmérésére. Dr. Muszbek Katalin és munkatársai (2006) több mint 600 onkológiai beteg reprezentatív mintáján vizsgálták a magyar nyelvre adaptált kérdőív pszichometriai mutatóit. Az önkítöltős kérdőív 14 tételt tartalmaz: 7 tételt a szorongás, illetve 7 tételt a depresszió alszála. A válaszok pontértéke 0-tól 3-ig terjedhet, így a két alszálán összesen 21-21 pontot lehet elérni. Az alszálánkénti 0 és 7 pont közötti érték még egészséges emberekben is előfordulhat, míg a 8 és 11 pont közötti értékek már borderline személyiségzavart jelezhetnek, a 11 pont fölötti érték pedig depresszióra, súlyos pszichés állapotra utalhat (Snaith 2003).

A HADS mérőeszköz egyes tételei kifejezetten az érzelmi zavarok általános tüneteire fókuszálnak, és nem kérdeznek rá olyan szomatikus tünetekre (pl. az étvágycsökkenésre), amelyeket más betegségek is indukálhatnak. A kérdőív megbízhatóan és érzékenyen méri fel a depressziós és szorongásos tünetek súlyosságát, így megfelelően tud differenciálni az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos tünetekkel jellemezhető csoportok között (Bjelland és mtsai 2002).

### **5.2.2 A Montgomery–Åsberg Depresszió Pontozó Skála (MADRS)**

Szintén a depressziós tünetek súlyosságát méri fel a Montgomery–Åsberg Depresszió Pontozó Skála (Montgomery és Åsberg 1979). A 10 tételből álló klinikai interjú a depressziós tünetek súlyosságának – a HADS-hoz viszonyítva – szélesebb körét méri fel (pl. szomorúság a személy megjelenése, ill. az interjút felvevő megítélése alapján; csökkent alvás; étvágytalanság; belső feszültség; öngyilkossági gondolatok). A kérdésekre adott válaszok pontértéke 0-tól (normál) 6-ig (legsúlyosabb) terjedhet, így min. 0, max. 60 pont lehet a tünetsúlyosság összértéke a teljes interjú alapján. Mivel a tünetsúlyosság enyhe fokának határértéke 7, a közepesen súlyosé 20, a súlyosé pedig 35 pont (Snaith és mtsai 1986), ezért a betegcsoport beválasztási kritériumaként 6 pontnál húztuk meg az alsó határt.

### **5.3 A VEGF plazmaszint meghatározása**

A VEGF plazmaszintjének méréseit az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztályán Dr. Dobos Judit végezte. A klinikai gyakorlatban általánosan használt vérvételi technikával – EDTA-t tartalmazó Vacutainer csövekbe – vettünk vénás vért mind a beválasztáskor, mind a kontroll vizit alkalmával. A vérmintákat egy órán belül lecentrifugálták (15 percig; 1000g-vel). Ezután a plazma mintákat új csövekbe helyezték át, majd -80C-on tárolták a további feldolgozásig.

A VEGF szinteket a kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA kittel határozták meg a gyártó által javasolt instrukciók alapján (Quantikine<sup>®</sup> human VEGF immunoassay, R&D Systems). A plate-eket Multiskan EX Microplate Photometer-rel mérték és az Ascent Software-rel értékelték ki (mindkettő a Thermo Electron Corporation (Waltham, MA, USA) cég terméke). Minden minta VEGF szintje két független mérés átlagaként lett meghatározva.

### **5.4 DNS vizsgálatok**

#### **5.4.1 A kódolási rendszer**

A vizsgálatok során az etikai engedélyben meghatározott kódolási rendszert alkalmaztuk. Minden vizsgálati személy kapott egy betűkből és számokból álló egyedi kódot, amely kizárólagos azonosítóként szerepelt a kérdőívcsomagon és a DNS mintavételi csöveken egyaránt. Ez lehetővé tette egyrészt azt, hogy egyértelmű legyen, mely fenotípusos adatok mely genotípusos adatokhoz tartoznak, másrészt ezzel tudtuk

biztosítani személyeink anonimitását is. A kérdőívek kitöltése és a biológiai minták levétele gyakorlatilag egy időben, a bevételeztést követő 1 héten belül történt meg. A felvett fenotípusos adatok egy részét (pl. életkor, nem, diagnózis), valamint a genotípus adatokat egy publikusan nem hozzáférhető internetes adatbázisban tároljuk, mely a munkacsoport tagjai számára jelszóval érhető el.

#### **5.4.2 DNS mintavétel**

A vizsgálatokhoz szükséges DNS-mintát fájdalommentes, non-invazív módszerrel (Boor és mtsai 2002), egy vattás végű pálcika segítségével vettük le a száj belső nyálkahártyájáról. Mivel a mintavétel célja az volt, hogy a lehető legtöbb hámsejt kerüljön a száj belső felületéről a mintavevő pálcákra, ezért az eljárás során egymás után 4 pálcával törölgették a vizsgálati személyek saját szájuk belső felének 4 különböző részét. Az egy-egy pálcával való törölgetés kb. 20 másodpercig tartott, és hogy valóban elegendő mennyiségű mintát sikerüljön levennünk, ezt az eljárást min. 30 perc elteltével újra megismételtük. Az így begyűjtött A, B, C és D jelű minták (összesen 8 pálcikán) megegyeztek minden vizsgálati személynél, amelyeket feldolgozásukig mínusz 20C<sup>o</sup>-on tároltuk. A fenti eljárásnak köszönhetően minden résztvevőtől két biológiai minta állt a rendelkezésünkre, mely növelte a genetikai vizsgálatok megbízhatóságát és sikerességét.

#### **5.4.3 Genetikai vizsgálatok**

A DNS izolálása és a P2RX7 gén vizsgált SNP-inek azonosítása a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Genetikai és Patobiokémiai Intézetében, a Molekuláris Genetikai Laboratóriumban (MGL, a laboratórium vezetője: Dr. Sasvári-Székely Mária) történt. A dolgozatban bemutatásra kerülő P2RX7 polimorfizmusok genotípus értékeit az MGL munkatársai egy internetes adatbázisban rögzítették, és asszociáció vizsgálatok céljára a rendelkezéseimre bocsátották. A genotipizáláshoz használt módszereket az alábbiakban ismertetem.

A szájnyálkahártya sejteket a vattapálcákról centrifugálással távolították el, és a sejtlízist követően a DNS izolálása Gentra kittel történt, egy módosított protokoll szerint (Varga és mtsai 2012). Az izolált DNS a Semmelweis Egyetem biobankjába került, a jelen dolgozatban bemutatott genotípus meghatározásokhoz a biobankban tárolt minták egy kis része lett felhasználva (1-10ng DNS/PCR reakció).



A P2RX7 gén SNP-inek vizsgálata kétféle módszerrel történt: TaqMan próbákat alkalmazó valós idejű polimeráz lánreakcióval (RT-PCR), vagy klasszikus PCR-rel, melyet restriktions hasítás követett (PCR-RFLP).

Az RT-PCR gyors és nagyon érzékeny eljárás, melynek lényege, hogy a két allélnak megfelelően két különböző fluoreszcens festékkel jelzett, ún. allél-specifikus TaqMan próbákat alkalmazunk a DNS mintában jelen levő allélok azonosítására. A legtöbb humán SNP-re megrendelhetők a gyártó cég által megtervezett próbák és primerek, ez történt az rs2230912 SNP genotipizálása esetén is, mely az Applied BioSystem cég C\_15853715\_20 számú kittjével mérhető. Az rs1653625 esetében azonban nem állt rendelkezésre ilyen kitt, ezért ennek az SNP-nek a méréséhez a szükséges primereket és próbákat az MGL laboratórium munkatársai tervezték meg (Rahman és mtsai 2010). Az így kidolgozott módszert a munkaigényesebb és kevésbé automatizálható PCR-RFLP módszerével validálták (Rahman és mtsai 2010), melynek lényege, hogy az SNP körüli DNS szakasz felszorzosítása után kapott PCR fragmentumot egy restriktions endonukleázzal (jelen esetben *Eco24I*) emésztik. Mivel az enzim az egyik allél estében el tudja vágni az SNP-nél a DNS-t, a másik allél esetében nem, a megemésztett PCR termékek mérete a genotípustól függ. Fontos megjegyezni, hogy az enzim mindkét allél esetében hasít egy SNP-től független (kontroll) helyen, mellyel az emésztés hatékonyságát lehet ellenőrizni. A fragmentumok méretének meghatározása agaróz gél elektroforézissel történt.

## 5.5 Statisztikai próbák

A statisztikai próbák lefuttatásához az SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programcsomag 13.0 és 17.0 verzióját használtuk. A normalitásvizsgálat minden esetben Shapiro-Wilk próbával történt, majd a normális eloszlású változók esetén egymintás és kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A nem normális eloszlású változókat összetartozó minta esetén Wilcoxon előjeltesztel (Signed-Rank Test), független minta esetén pedig Mann-Whitney U-próbákkal vizsgáltuk. A diszkrét változók összehasonlítása Fisher-féle egzakt próbával történt. A szignifikancia-szint értékét 0,05-on, míg a trendét 0,1-en rögzítettük. A VEGF mint lehetséges biomarker tesztelésében lineáris regresszió-analízist alkalmaztunk.

A pszichogenetikai vizsgálatokban az eset-kontroll összehasonlítások kinegyzet próbával történtek. A kor és a nem feltételezett hatásait a tünetsúlyosságra kétmintás t-próbával (nem) és Spearman-korrelációval (kor) vizsgáltuk, és mivel mindkettő hatással volt a különféle alsókala összpontszámokra, így a további

számolásokban ezt figyelembe vettük. A tünetsúlyosság és a genotípus közötti összefüggések vizsgálatára egy-, illetve az interakciók feltárásához kétszemponos kovariancia analízist (ANCOVA) használtunk. A modellekben a függő változó a HADS-dzal, valamint a MADRS-sal mért tünetsúlyosság, míg a magyarázó változó a genotípus, illetve a kétszemponos elemzésekben a genotípus mellett a klinikai státusz volt. A HADS két alszálájának közös vizsgálatához MANCOVA modelleket futtatunk, mely a 'szorongásos depresszió' kompozit változó öröklött tényezőit tárta fel a beteg-, illetve kontroll csoportokban.

## 5.6 Fenotípusos és genetikai validálás

A pszichogenetikai vizsgálatokban általunk használt szorongást és depressziót mérő skálák belső megbízhatóságát Cronbach-alfa értékek megállapításával vizsgáltuk. Az így kapott reliabilitási mutatók jól tükrözik a kérdőívek skáláinak magas belső konzisztenciáját. (Cronbach-alfa értékek az első vizsgálatban (N=239): HADS-a: 0,814, HADS-d: 0,857; a kiterjesztett mintán végzett vizsgálatban: HADS-a (N=647): 0,870; HADS-d (N=656): 0,917; MADRS (N=336): 0,826.) Ezen Cronbach-alfa értékek alapján vizsgálati személyeink beszámolóit a szorongásos és a depressziós tünetekre vonatkozóan következtetések voltak.

Snaith és munkatársainak (2003) eredménye szerint a HADS szorongás és depresszió alszálákon külön-külön elért 11 vagy annál magasabb pontszám a szorongásos, illetve a hangulatzavarok lehetséges jelenlétét jelzi (a 0 és 7 közötti értékek még egészséges személyeknél is megjelenhetnek). Ezt a 11 pontos határértéket alkalmazva saját mintánkon is a vizsgált személyek (a DSM-IV. kritériumrendszere által diagnosztizált betegek, valamint a kontroll személyek) egyértelműen elkülöníthetőek voltak egymástól, melyet az alszálákon elért átlagértékek is tükröznek (3. táblázat).

**3. táblázat:** A HADS szorongás és depresszió alszálákon elért átlagértékek az első vizsgálatban.

	<i>Betegcsoport</i> (N=154)	<i>MDD</i> (N=96)	<i>BPD</i> (N=58)	<i>Kontrollcsoport</i> (N=139)
<i>HADS-a</i> átlag(±SD)	13,13(±4,58)	13,53(±4,55)	12,46(±4,58)	6,41(±3,45)
<i>HADS-d</i> átlag(±SD)	12,45(±4,93)	12,61(±4,60)	12,17(±5,43)	3,23(±2,33)

Ahogy azonban arra már fentebb is utaltam, a kiterjesztett mintán végzett vizsgálatunk során ezt a 11 pontos klinikai határt beválasztási kritériumként alkalmaztuk a kontroll csoportban. Emiatt tehát kizártuk azokat, akik az adatfelvétel idején enyhe depressziós tünetekről számoltak be – ez azonban mindössze 3 személyt érintett. Ennek megfelelően az egyes alsókálakon elért átlagpontoszámok a 4. táblázatban láthatóak, melynek alapján elmondható, hogy a depresszió és a szorongás súlyosságát felmérő kérdőívek megfelelően differenciáltak az egyes vizsgálati csoportok között.

**4. táblázat:** A HADS szorongás és depresszió alsókálakon elért átlagértékek a kiterjesztett mintán.

	<i>Betegcsoport</i>		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>		<i>Kontrollcsoport</i>	
	<b>N</b>	<b>átlag(±SD)</b>	<b>N</b>	<b>átlag(±SD)</b>	<b>N</b>	<b>átlag(±SD)</b>	<b>N</b>	<b>átlag(±SD)</b>
<b>HADS-a</b>	258	13,68(±4,34)	164	13,89(±4,27)	94	13,31(±4,43)	373	6,28(±3,42)
<b>HADS-d</b>	258	12,88(±4,86)	164	12,81(±4,67)	94	12,98(±5,18)	373	3,08(±2,18)
<b>MADRS</b>	315	32,37(±9,14)	195	31,53(±9,16)	120	33,75(±8,97)		

Míg a MADRS átlagpontoszámok tekintetében a két betegcsoport (MDD, BPD) között szignifikáns különbség mutatkozott ( $p=0,036$ ), addig a HADS-d kérdőív esetében mindkét csoportban viszonylag magas, de hasonló értékeket mértünk. Ez valószínűleg az alapvetően egészséges személyekre kifejlesztett HADS kérdőív plafonhatásának tudható be.

A vizsgált genetikai polimorfizmusok validálása az első mintában (rs2230912: 5. táblázat) és a kiterjesztett mintában is (rs2230912 és rs1653625: 6. táblázat) a Hardy-Weinberg egyensúlynak való megfelelés alapján történt. A mért genotípus eloszlásokból (5 és 6. táblázat: „Mért” értékek) meghatároztuk az allélgyakoriság értékeit, majd ezekből a Hardy-Weinberg egyensúly alapján számítottuk ki a genotípus gyakoriság várható értékeit (5. és 6. táblázat: „Várt” értékek). Az első vizsgálati mintában csak az rs2230912 polimorfizmust határoztuk meg. A kapott genotípus gyakoriság („Mért”) értékei nem tértek el szignifikánsan a Hardy-Weinberg egyensúly alapján számítható „Várt” értékektől (lásd 5. és 6. táblázat) sem a beteg- ( $p=0,479$ ), sem pedig a kontroll mintában ( $p=0,643$ ).

**5. táblázat:** A P2RX7 gén rs2230912 polimorfizmusára mért genotípus-gyakoriság értékek összehasonlítása a Hardy-Weinberg egyensúly alapján várt gyakoriság értékekkel az első mintában.

Genotípusok		<i>Kontroll csoport</i>		<i>Teljes betegcsoport</i>		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>	
		Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)
rs2230912	A/A	116,5	118	123,0	125	75,7	77	47,3	48
	A/G	55,0	52	44,1	40	28,6	26	15,5	14
	G/G	6,5	8	4,0	6	2,7	4	1,3	2
$\chi^2$		0,533		1,474		0,883		0,577	
<i>p-érték (df=2)</i>		<b>0,766</b>		<b>0,479</b>		<b>0,643</b>		<b>0,749</b>	

Hasonló eredményeket kaptunk a kiterjesztett mintán végzett vizsgálatban is, mind az rs2230912, mind pedig az rs1653625 polimorfizmus esetében (6. táblázat).

**6. táblázat:** Az rs2230912 és rs1653625 polimorfizmusok mért genotípus-gyakoriság értékek összehasonlítása a Hardy-Weinberg egyensúlya alapján várt gyakoriság értékekkel a kiterjesztett minta kontroll és betegcsoportjaiban.

Genotípusok		<i>Teljes betegcsoport</i>		<i>Teljes kontroll csoport</i>		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>		<i>'Korrekciált' kontroll csoport</i>	
		Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)	Várt (N)	Mért (N)
rs2230912	A/A	217,1	218	242,9	246	134,6	134	82,5	84	113,5	114
	A/G	88,8	87	116,2	110	54,8	56	34,0	31	45,1	44
	G/G	9,1	10	13,9	17	5,6	5	3,5	5	4,5	5
$\chi^2$		0,133		1,063		0,089		0,932		0,089	
<i>p-érték (df=2)</i>		<b>0,936</b>		<b>0,588</b>		<b>0,957</b>		<b>0,628</b>		<b>0,956</b>	
rs1653625	A/A	79,3	87	104,6	107	48,8	53	30,5	34	43,8	45
	A/C	157,5	142	185,9	181	97,5	89	60,0	53	81,4	79
	C/C	78,3	86	82,6	85	48,8	53	29,5	33	37,8	39
$\chi^2$		3,050		0,254		1,482		1,632		0,141	
<i>p-érték (df=2)</i>		<b>0,218</b>		<b>0,881</b>		<b>0,477</b>		<b>0,442</b>		<b>0,932</b>	

## 6. Eredmények

### 6.1 A periférián mérhető VEGF fehérjeszint mint lehetséges terápiás prediktor<sup>†</sup>

#### 6.1.1 A VEGF fehérje plazma-szintje kezelés előtt és után

Szakirodalmi eredmények alapján azt feltételeztük, hogy a perifériás VEGF szint jelentős szerepet játszik a hangulatzavarok molekuláris háttérében. Ennek vizsgálatakor 34 major depressziós epizódban szenvedő beteg (MDD=21, átlagéletkor: 44,2±14,1 év; férfiak: 28,6%; nők: 71,4%; BPD=13, átlagéletkor: 45,2±10,1 év; férfiak: 23,1%; nők: 76,9%) adatait használtuk fel. Elsőként a kezelés előtti és a négy hetes kezelés után mért MADRS átlagpontoszámokat, illetve a VEGF szinteket hasonlítottuk össze összetartozó mintás ANOVA alapján. Az első időpont (V<sub>1</sub>) és a kontroll vizit (V<sub>2</sub>) között átlagosan 28,4(±2,2) nap telt el. A teljes mintában a kezelés előtt és után mért MADRS átlagpontoszámok függetlenek voltak a nemtől (V<sub>1</sub>:  $p=0,40$ ; V<sub>2</sub>:  $p=0,79$ ) és az életkortól (V<sub>1</sub>:  $p=0,12$ ; V<sub>2</sub>:  $p=0,90$ ). A 7. táblázat adatai alapján a teljes csoportban az első és második vizit között kb. 60%-os csökkenés volt megfigyelhető a MADRS átlagértékek tekintetében ( $p<0,0001$ ), mely a major depressziós epizód (MDE) gyógyszeres kezelésének alapvető sikerességét jelzi. Ezzel szemben a VEGF fehérje vérplazmában mért szintjeiben (7. táblázat) nem mutatkozott szignifikáns eltérés a kezelés előtt és a kezelés első négy hete után a teljes betegcsoport adatai alapján.

**7. táblázat:** A MADRS átlagpontoszámok és a VEGF szint alakulása a teljes mintában a kezelés előtt (V<sub>1</sub>) és a kezelés után (V<sub>2</sub>).

	MADRS átlagpontoszám (±SE)	A VEGF plazma-szintjének átlaga (±SE) (pg/ml)
V <sub>1</sub>	35,7±1,2	76,1±10,7
V <sub>2</sub>	14,4±1,8	85,0±11,3
V <sub>1</sub> vs. V <sub>2</sub> (p-érték)	<0,0001 <sup>a*</sup>	0,18 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Wilcoxon előjelteszt; \*Szignifikáns különbség ( $p<0,05$ ).

<sup>†</sup> Halmai, Z., Dome, P., Dobos, J., Gonda, X., Szekely, A., Sasvari-Szekely, M., Faludi, G., Lazary, J. (2013) Peripheral vascular endothelial growth factor level is associated with antidepressant treatment response: results of a preliminary study. J Affect Disord. 144(3), 269-73.

Az előzetesen felállított kritériumok alapján (lásd 5.1.1 alfejezetet) a 34 betegből 23 (a minta 67,6%-a) bizonyult „kezelésre reagáló”-nak, vagyis ők voltak azok, akiknek a kezelés után ( $V_2$ ) mért MADRS összpontszámuk legalább 50%-kal volt alacsonyabb a beválasztáskor ( $V_1$ ) mért összpontszámukhoz képest. Ez egyben azt is jelenti, hogy a többi 11 vizsgálati személy 28 napos kezelés után ( $V_2$ ) mért MADRS összpontszáma nem érte el ezt a bizonyos 50%-os csökkenést az első méréshez ( $V_1$ ) viszonyítva ('kezelésre nem-reagáló'). A vizsgált klinikai és demográfiai jellemzők (8. és 9. táblázat) tekintetében, mint például az életkor, a nemi arány, a gyógyszeresedés, a dohányzási szokások, a testtömeg-index, az első epizódban szenvedők aránya vagy a diagnózis (MDD/BPD) megoszlása, nem találtunk szignifikáns különbséget a 'kezelésre reagáló' és a 'kezelésre nem-reagáló' csoportjai között.

**8. táblázat:** A vizsgálatban résztvevő alcsoportok klinikai jellemzői, illetve azok statisztikai összehasonlítása.

	'Kezelésre reagáló'	'Kezelésre nem-reagáló'	'Kezelésre reagáló' vs. 'Kezelésre nem-reagáló' (p-érték)
<b>N (%)</b>	23 (67,6)	11 (32,4)	
<b>Életkor</b> (év $\pm$ szórás)	46,0( $\pm$ 12,5)	41,6( $\pm$ 12,9)	0,42 <sup>c</sup>
<b>Nem</b> (férfi/nő)	7/16	2/9	0,68 <sup>b</sup>
<b>Dohányzás</b> (szál/nap $\pm$ szórás)	7,3 $\pm$ (15,5)	8,2( $\pm$ 11,7)	0,86 <sup>c</sup>
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ szórás)	24,6 $\pm$ (4,9)	24,2 $\pm$ (5,4)	0,86 <sup>a</sup>
<b>Gyógyszermentes betegek*</b> (N,%)	10 (43,5)	3 (27,3)	0,47 <sup>b</sup>
<b>Első epizódban szenvedők</b> (N,%)	5 (21,8)	3 (27,3)	1,00 <sup>b</sup>
<b>BPD-s betegek</b> (N,%)	9 (39,1)	4 (36,4)	1,00 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Független (kétmintás) t-próba; <sup>b</sup>Fisher-féle egzakt próba; <sup>c</sup>Mann-Whitney U-próba.  
\* Gyógyszermentes betegek: akik a beválasztás időpontjában nem szedtek pszichiátriai gyógyszert.

**9. táblázat:** A vizsgálatban résztvevő alcsoportok gyógyszerelése a kezelés előtt ( $V_1$ ) és után ( $V_2$ ).

	'Kezelésre reagálók'	'Kezelésre nem-reagálók'	'Kezelésre reagálók' vs. 'Kezelésre nem-reagálók' ( <i>p</i> -érték)
<b><math>V_1</math></b>			
Antidepresszívum (N;%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00 <sup>b</sup>
Hangulatstabilizáló (N;%)	4 (17%)	3 (27%)	0,66 <sup>b</sup>
Altató (N;%)	3 (13%)	0 (0%)	0,53 <sup>b</sup>
Anxiolitikum (N;%)	10 (43%)	7 (64%)	0,46 <sup>b</sup>
Antipszichotikum (N;%)	11 (48%)	3 (27%)	0,29 <sup>b</sup>
<b><math>V_2</math></b>			
Antidepresszívum (N;%)	19 (83%)	9 (82%)	1,00 <sup>b</sup>
Hangulatstabilizáló (N;%)	4 (17%)	3 (27%)	0,66 <sup>b</sup>
Altató (N;%)	6 (26%)	2 (18%)	1,00 <sup>b</sup>
Anxiolitikum (N;%)	11 (48%)	7 (64%)	0,48 <sup>b</sup>
Antipszichotikum (N;%)	14 (61%)	8 (73%)	0,70 <sup>b</sup>
<sup>b</sup> Fisher-féle egzakt próba			

A 10. táblázatban összefoglalt eredmények alapján a beválasztáskor ( $V_1$ ) mért átlagos MADRS pontszámok sem különböztek szignifikánsan egymástól ( $p=0,836$ ) a 'kezelésre reagálók' 35,5( $\pm 1,5$ ) és a 'kezelésre nem-reagálók' 36,0( $\pm 1,7$ ) csoportjaiban. Ugyanakkor a második vizitkor a MADRS pontszámok alapján a 'kezelésre reagálók' csoportja kifejezettebb ( $p<0,0001$ ) javulást mutatott a MADRS pontérték alapján 8,4( $\pm 1,2$ ), mint a 'kezelésre nem-reagálók' csoportja 26,8( $\pm 1,8$ ). A kérdésfeltevésünk az volt, hogy vajon kimutatható-e szignifikáns eltérés a VEGF szérumszintek átlagértékeiben a 'kezelésre reagálók' és a 'kezelésre nem-reagálók' csoportjai között. A 10. táblázatban bemutatott eredmények alapján a kezelés előtt ( $V_1$ ) mért VEGF szint a 'kezelésre nem-reagálók' csoportjában trend-szinten ( $p=0,055$ ) magasabb, mint a 'kezelésre reagálók' csoportjában, mely különbség – ugyan statisztikailag csak tendenciózus szinten ( $p=0,097$ ), de – a kezelés végén ( $V_2$ ) is mérhető volt.

**10. táblázat:** A MADRS átlagpontszámok és a VEGF szint a 'kezelésre reagálók' és a 'kezelésre nem-reagálók' alcsoportjaiban a kezelés előtt ( $V_1$ ) és a kezelés után ( $V_2$ ).

		'Kezelésre reagálók'	'Kezelésre nem-reagálók'	'Kezelésre reagálók' vs. 'Kezelésre nem-reagálók' (p-érték)
<b>MADRS</b> pontszámok (átlag±SE)	$V_1$	35,5±1,5	36,0±1,7	0,836 <sup>a</sup>
	$V_2$	8,4±1,2	26,8±1,8	<0,0001 <sup>a,*</sup>
	$V_1$ vs. $V_2$ (p)	<0,0001 <sup>e,*</sup>	0,001 <sup>e,*</sup>	
<b>Plazma VEGF szint</b> (pg/ml) (átlag±SE)	$V_1$	64,5±12,4	100,2±19,1	0,055 <sup>c,**</sup>
	$V_2$	70,9±11,6	113,1±23,3	0,097 <sup>c,**</sup>
	$V_1$ vs. $V_2$ (p)	0,31 <sup>d</sup>	0,36 <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>Független (kétmintás) t-próba; <sup>b</sup>Fisher-féle egzakt próba; <sup>c</sup>Mann-Whitney U-próba; <sup>d</sup>Wilcoxon előjelteszt; <sup>e</sup>Egymintás t-próba; \*Szignifikáns különbség ( $p < 0,05$ ); \*\*Trend ( $p < 0,1$ ).

### 6.1.2 A kezdeti VEGF plazma-szint mint a terápiás hatékonyság lehetséges biomarkere

Következő lépésként a VEGF esetleges biomarker szerepéről dimenzionális elemzéssel próbáltunk meg információt szerezni, felhasználva a betegek hangulati állapotáról felvett MADRS interjú mérőszámait. Lineáris regresszió modellt alkalmazva azt kaptuk (11. táblázat), hogy a bevásztáskor ( $V_1$ ) MADRS-sal mért depressziós tünetsúlyosság független volt az ugyanekkor mért VEGF szinttől ( $p=0,29$ ). Ugyanakkor az első időpontban ( $V_1$ ) mért VEGF szint szignifikáns prediktora volt a kontroll viziten ( $V_2$ ) mért MADRS pontszámnak (korrigált  $R^2=12\%$ ;  $p=0,02$ ), tehát az első vizitkor mért alacsony VEGF szint mellett alacsony MADRS pontszám volt valószínűsíthető a 28 napos kezelést követő kontroll vizit időpontjában. Ezek az eredmények alátámasztották hipotézisünket, miszerint a kezdeti VEGF plazma-szint a terápiás hatékonyság biomarkere lehet. Tekintettel arra, hogy a teljes betegcsoportban a VEGF szintek nem változtak a  $V_1$  és a  $V_2$  közötti időszakban (7. táblázat), ez az asszociáció kimutatható volt ( $p=0,02$ ) a  $V_2$ -ben mért VEGF szint és a  $V_2$ -ben mért MADRS pontszám között is.



**11. táblázat:** A MADRS pontszámok és a plazma VEGF-szintek összefüggéseinek lineáris regresszió elemzése.

	B	SE	Béta	t	Sig (p)	R <sup>2</sup>	Adj R <sup>2</sup>
<b>Függő változó: MADRS pontszám (V<sub>1</sub>)</b>							
Konstans	34,14	1,85		18,42	<0,01		
VEGF-szint (V <sub>1</sub> )	0,02	0,02	0,18	1,06	0,29	0,34	0,004
<b>Függő változó: MADRS pontszám (V<sub>2</sub>)</b>							
Konstans	9,35	2,69		3,47	<0,01		
VEGF-szint (V <sub>1</sub> )	0,66	0,03	0,38	2,37	0,02	0,15	0,12
<b>Függő változó: MADRS pontszám (V<sub>2</sub>)</b>							
Konstans	8,93	2,89		3,09	0,004		
VEGF-szint (V <sub>2</sub> )	0,06	0,03	0,39	2,37	0,02	0,15	0,12

## 6.2 A P2RX7 polimorfizmusok mint lehetséges öröklött rizikófaktorok

### 6.2.1 A P2RX7 gén polimorfizmusok eset-kontroll vizsgálata

#### 6.2.1.1. A P2RX7 exon polimorfizmusának vizsgálata<sup>II</sup>

Genetikai asszociáció-vizsgálatainkban összefüggést kerestünk a P2RX7 gén egyes variánsai és az MDD, illetve a BPD előfordulása között. Az egyik, a szakirodalom alapján kandidáns rizikófaktor a P2RX7 exon polimorfizmusa (rs2230912) volt, melyet eset-kontroll vizsgálati modell alkalmazásával teszteltük 171 klinikai depressziós (átlagéletkor: 48,5±11,0 év; férfiak: 25,1%; nők: 74,9%; MDD=107; BPD=64) és 178 kontroll személy (átlagéletkor: 23,2±5,0 év; férfiak: 27,5%; nők: 72,5%) adatai alapján (első minta). A 12. táblázat az rs2230912 polimorfizmus genotípus-eloszlását mutatja a különböző csoportokban, illetve a Khi-négyzet próba alapján végzett eloszlásvizsgálat eredményeit mutatja be (kontroll vs. teljes betegcsoport, kontroll vs. MDD, valamint kontroll vs. BPD). A vizsgált rs2230912 exon polimorfizmus két allélja (A és G) közül a G a ritkább (minor) allél, melynek előfordulási gyakorisága 19% a kontroll mintában. Ennek megfelelően a GG homozigóta típus ritkább, mint az AA homozigóta típus, a heterozigóta AG genotípus gyakorisága pedig a két érték közé esik a Hardy-Weinberg egyensúlynak megfelelően (lásd 5.6. fejezet 5. táblázat).

<sup>II</sup> Hejjas, K., Szekely, A., Domotor, E., Halmai, Z., Balogh, G., Schilling, B., Sarosi, A., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2009) Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 150B(2), 295-9.

**12. táblázat:** A P2RX7 gén exon polimorfizmusának (rs2230912) eset-kontroll vizsgálata az első mintán.

rs2230912	<i>Kontroll csoport</i>		<i>Teljes betegcsoport</i>		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>	
	N	gyakoriság (%)	N	gyakoriság (%)	N	gyakoriság (%)	N	gyakoriság (%)
<b>A/A</b>	118	<b>66,3</b>	125	<b>73,1</b>	77	<b>72,0</b>	48	<b>75,0</b>
<b>A/G</b>	52	<b>29,2</b>	40	<b>23,4</b>	26	<b>24,3</b>	14	<b>21,9</b>
<b>G/G</b>	8	<b>4,5</b>	6	<b>3,5</b>	4	<b>3,7</b>	2	<b>3,1</b>
<i>p-érték</i> (df=2)	0,384				0,608*		0,435**	
<b>A</b>	288	<b>80,9</b>	290	<b>84,8</b>	180	<b>84,1</b>	110	<b>85,9</b>
<b>G</b>	68	<b>19,1</b>	52	<b>15,2</b>	34	<b>15,9</b>	18	<b>14,1</b>
<i>p-érték</i> (df=1)	0,173				0,332*		0,201**	

\*: MDD vs. kontroll; \*\*: BPD vs. kontroll

A 12. táblázatban bemutatott eredmények alapján nem találtunk szignifikáns eltérést a kontroll és a teljes betegcsoport között sem a genotípus gyakoriság értékeiben ( $\chi^2_{(2,349)}=1,91$ ,  $p=0,384$ ), sem pedig az allél gyakoriságokban ( $\chi^2_{(1)}=1,86$ ,  $p=0,173$ ). Hasonló eredményeket kaptunk akkor is, ha a betegcsoportot MDD-s és BPD-s alcsoportokra osztottuk. Nem volt szignifikáns eltérés sem a genotípus eloszlások vonatkozásában (MDD vs. kontroll:  $\chi^2_{(2,285)}=0,99$ ,  $p=0,608$ ; BPD vs. kontroll:  $\chi^2_{(2,242)}=1,66$ ,  $p=0,435$ ), sem az allélgyakoriságok összehasonlításánál (MDD vs. kontroll:  $\chi^2_{(1)}=0,94$ ,  $p=0,332$ ; BPD vs. kontroll:  $\chi^2_{(1)}=1,64$ ,  $p=0,201$ )

#### **6.2.1.2. A P2RX7 putatív mikroRNS kötőhely polimorfizmusának vizsgálata és az exon polimorfizmus első eset-kontroll elemzésének replikációja<sup>III</sup>**

A kiterjesztett mintán történő vizsgálat célja a gén 3'UTR régiójában található feltételezett miRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625) és a depresszió lehetséges asszociációjának feltérképezése volt. Ezen kívül a kiterjesztett mintán újra elemeztük a korábban is vizsgált exon polimorfizmus (rs2230912) esetleges hatását. Ebben az elemzésben 195 unipoláris major depresszióval (átlagéletkor: 48,6±11,8 év; férfiak:

<sup>III</sup> Halmai, Z., Dome, P., Vereczkei, A., Abdul-Rahman, O., Szekely, A., Gonda, X., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2013) Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord.* 150(1):104-9.

25,6%; nők: 74,4%) és 120 bipoláris zavarral (átlagéletkor: 45,2±10,7 év; férfiak: 23,3%; nők: 76,7%) diagnosztizált beteg adatait használtuk fel. A kibővített minta teljes kontroll csoportját 373 személy (átlagéletkor: 28,3±12,4 év; férfiak: 30,0%; nők: 70,0%) alkotta.

Mivel a kiterjesztett vizsgálat során is lényegesen különbözött a kontroll csoport és a betegcsoport átlagos életkora, az elemzésekhez létrehoztunk (lásd: 5.1.2. alfejezet) egy ún. 'korra-korrigált' kontroll csoportot is (N=163; átlagéletkor: 37,8±12,9 év; férfiak: 25,8%; nők: 74,2%). Amint az várható volt, a kontroll csoport és a 'korra-korrigált' kontroll csoport genotípus gyakoriságai nem különböztek szignifikánsan egymástól (rs2230912:  $\chi^2_{(2)}=1,128$ ,  $p=0,569$ ; rs1653625:  $\chi^2_{(2)}=0,110$ ,  $p=0,946$ ).

**13. táblázat:** A P2RX7 gén miRNS polimorfizmusának (rs1653625) és exon polimorfizmusának (rs2230912) eset-kontroll vizsgálata a kiterjesztett mintán.

Genotípusok		Teljes betegcsoport		Teljes kontroll csoport		MDD		BPD		'Korra-korrigált' kontroll csoport	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
rs1653625	A/A	87	27,6	107	28,7	53	27,2	34	28,3	45	27,6
	A/C	142	45,1	181	48,5	89	45,6	53	44,2	79	48,5
	C/C	86	27,3	85	22,8	53	27,2	33	27,5	39	23,9
		$p=0,387$ (df=2)				$p=0,937$ (df=4)					
rs2230912	A/A	218	69,2	246	66,0	134	68,7	84	70,0	114	69,9
	A/G	87	27,6	110	29,5	56	28,7	31	25,8	44	27,0
	G/G	10	3,2	17	4,6	5	2,6	5	4,2	5	3,1
		$p=0,52$ (df=2)				$p=0,928$ (df=4)					

A 13. táblázat adatai alapján a miRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625) genotípus-eloszlásai sem különböztek szignifikánsan egymástól a teljes kontroll csoport és a betegcsoport tekintetében ( $\chi^2_{(2)}=1,91$ ,  $p=0,387$ ). Hasonló eredményeket kaptunk abban az esetben is, amikor a betegcsoportok (MDD és BPD) és a 'korra-korrigált' kontroll csoport gyakoriságait hasonlítottuk össze ( $\chi^2_{(4)}=0,81$ ,  $p=0,937$ ).

Korábbi eredményeinkhez hasonlóan az exon polimorfizmus (rs2230912) genotípus gyakoriságainak tekintetében sem volt szignifikáns eltérés a teljes

betegcsoport és a kontroll csoport genotípus eloszlása között ( $\chi^2_{(2)}=1,310$ ;  $p=0,52$ ). Akkor sem kaptunk szignifikáns eltéréseket, ha a betegcsoportok és a 'korra-korrigált' kontroll csoport gyakoriságait hasonlítottuk össze ( $\chi^2_{(4)}=0,879$ ;  $p=0,928$ ). Eredményeinket összefoglalva eset-kontroll modell alkalmazásával nem találtunk különbséget a kontroll és a betegcsoportok genotípus eloszlásában egyik vizsgált SNP esetében sem.

### 6.2.2 A hangulatzavarok lehetséges endofenotípusai

Az eset-kontroll elemzéseket követően arra voltunk kíváncsiak, hogy az első mintán vizsgált P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) összefüggést mutat-e a becsülő skálákkal mért depressziós és szorongásos tünetek súlyosságával. A vizsgálatban 171 klinikai depressziós (átlagéletkor:  $48,5 \pm 11,0$  év; férfiak: 25,1%; nők: 74,9%; MDD=107; BPD=64) és 178 kontroll személy (átlagéletkor:  $23,2 \pm 5,0$  év; férfiak: 27,5%; nők: 72,5%) vett részt.

Első lépésként felmértük a nem és kor lehetséges hatásait a HADS alskálákra a klinikai csoportban. Eredményeink szerint a nem mindkét alskálára hatással volt (HADS-a: férfiak= $11,58(\pm 4,90)$ , nők= $13,65(\pm 4,36)$ ,  $t_{(1,152)}=2,48$ ,  $p=0,014$ ; HADS-d: férfiak= $11,29(\pm 5,45)$ , nők= $12,84(\pm 4,69)$ ,  $t_{(1,152)}=1,71$ ,  $p=0,089$ ), vagyis a nők szignifikánsan, illetve tendenciózusan súlyosabb szorongásos és depressziós tünetekről számoltak be, mint a férfiak. A Spearman-korreláció eredményei szerint a kor tendenciózus (bár igen kismértékű) hatással volt a HADS-d-vel mért depressziós tünete súlyosságára ( $\rho=0,143$ ,  $p=0,076$ ), azaz mintánkban az idősebbeknek általánosságban magasabb pontszámuk volt, amely összhangban van a szakirodalmi adatokkal (Kessing 2008). A kornak a HADS-a-val mért szorongásos tünete súlyosságra nem volt hatása ( $\rho=0,058$ ,  $p=0,47$ ). Ugyanezeket a nemi összehasonlításokat elvégeztük a kontroll csoportban is, azonban itt sem a HADS-a, sem pedig a HADS-d alskálák átlagértékei nem különböztek szignifikánsan a nemek szerint. Az életkor a szorongás alskálával gyenge, nem szignifikáns kapcsolatban volt ( $\rho=-0,162$ ,  $p=0,057$ ), a depresszió alskálával nem mutatott szignifikáns kapcsolatot ( $\rho=0,093$ ,  $p=0,276$ ). Mindezek alapján a dimenzionális elemzésekbe a kort és a nemet kovariánsként vontuk be.

Mivel a HADS két alskálája korrelált egymással ( $\rho=0,62$ ,  $p<0,001$ ), ezért az egyes alskálák ANCOVA elemzése mellett többváltozós varianciaanalízist (MANCOVA) is végeztünk annak érdekében, hogy a genotípus hatását a két alskálával együtt

jellemezhető kompozit fenotípusra (a továbbiakban: „szorongásos depresszió”) is vizsgáljuk.

### 6.2.2.1. A P2RX7 exon polimorfizmus hatása a depresszió és szorongás tüneteire klinikai és kontroll mintákban<sup>II</sup>

A teljes betegcsoportban a G (minor) allél szignifikáns ( $F_{(2,149)}=8,319$ ;  $p=0,0004$ ;  $\eta^2=0,1$ ;  $erő=0,96$ ) additív hatása figyelhető meg a depresszió alszkálára (14. táblázat). A GG genotípusúak érték el a legmagasabb átlagos HADS-d pontszámot: 17,33( $\pm 2,94$ ). Az AG heterozigóták szintén magasabb depresszió értékeket mutattak: 14,13( $\pm 4,51$ ), mint az AA homozigóták: 11,58( $\pm 4,87$ ). A szorongás dimenzióban szintén jellemző volt a G allél szignifikáns additív hatása ( $F_{(2,149)}=4,568$ ;  $p=0,011$ ;  $\eta^2=0,058$ ;  $erő=0,768$ ), a GG homozigóták 17,67( $\pm 2,25$ ) átlagos HADS-a értéke messze magasabb, mint a két másik genotípus csoporté: AG: 13,75( $\pm 4,40$ ) és AA: 12,66( $\pm 4,60$ ). Figyelemreméltó, hogy a P2RX7 exon polimorfizmus az önbeszámolón alapuló depresszió alszkála összvarianciájának 10%-át, a szorongás alszkála összvarianciájának pedig 5,8%-át magyarázza.

**14. táblázat:** A HADS kérdőív alszkálái és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) asszociáció vizsgálata.

rs2230912 genotípus		Betegcsoport		Kontroll csoport	
		N	átlag( $\pm$ SD)	N	átlag( $\pm$ SD)
HADS-d	AA	109	11,58( $\pm 4,87$ )	95	3,23( $\pm 2,25$ )
	AG	39	14,13( $\pm 4,51$ )	38	3,34( $\pm 2,55$ )
	GG	6	17,33( $\pm 2,94$ )	6	2,50( $\pm 2,43$ )
	ANCOVA	$F_{(2,149)}=8,319$ $p=0,0004$		$F_{(2,134)}=0,263$ $p=0,769$	
HADS-a	AA	109	12,66( $\pm 4,60$ )	95	6,51( $\pm 3,52$ )
	AG	39	13,75( $\pm 4,40$ )	38	6,11( $\pm 3,46$ )
	GG	6	17,67( $\pm 2,25$ )	6	6,83( $\pm 2,48$ )
	ANCOVA	$F_{(2,149)}=4,568$ $p=0,0119$		$F_{(2,134)}=0,055$ $p=0,947$	

<sup>II</sup> Hejjas, K., Szekely, A., Domotor, E., Halmi, Z., Balogh, G., Schilling, B., Sarosi, A., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2009) Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 150B(2), 295-9.

Ahogy elvárható, a többváltozós elemzés alapján a P2RX7 exon polimorfizmus szintén szignifikáns összefüggésben volt a két alszála „szorongásos depresszió” kompozit fenotípusával ( $F_{(4,296)}=4,58$ ,  $p=0,001$ , erő=0,943). A kontroll mintában viszont nem volt szignifikáns összefüggés a P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) és a tesztelt hangulati dimenziók között.

Mivel a GG homozigóták száma alacsony volt a mintában (3-4%), ugyanakkor az AG és a GG genotípusúak magasabb szorongás és depresszió pontszámokat értek el, ezért a G-allélt hordozók tünet súlyosságát az AA genotípusúakéval is összehasonlítottuk (15. táblázat). A teljes betegcsoportban G-allél mellett szignifikánsan magasabb volt mind a depresszió ( $p=0,0004$ ), mind pedig a szorongás ( $p=0,0487$ ) pontszám.

**15. táblázat:** A P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) G rizikó alléljának hatása a szorongásos és depressziós tünet súlyosságra.

rs2230912 genotípus		<i>Betegcsoport</i>		<i>Kontroll csoport</i>	
		N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)
<b>HADS-d</b>	<b>AA</b>	109	11,58(±4,87)	95	3,23(±2,25)
	<b>AG+GG</b>	45	14,56(±4,44)	44	3,23(±2,52)
	ANCOVA	$F_{(1,150)}=13,091$ $p=0,0004$		$F_{(1,135)}=0,024$ $p=0,876$	
<b>HADS-a</b>	<b>AA</b>	109	12,66(±4,60)	95	6,51(±3,52)
	<b>AG+GG</b>	45	14,27(±4,37)	44	6,20(±3,33)
	ANCOVA	$F_{(1,150)}=3,949$ $p=0,0487$		$F_{(1,135)}=0,021$ $p=0,884$	

A „szorongásos depresszió” kompozit fenotípusával a G rizikó allél szintén szignifikáns összefüggést mutatott ( $F_{(2,149)}=6,57$ ,  $p=0,002$ , erő=0,905). Ugyanakkor a *kontroll csoportban* a P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) sem a depresszióra, sem a szorongásra, sem pedig a kompozit változóra nem volt szignifikáns hatással az összevont genotípuselemzés alapján.

### 6.2.2.2. *A P2RX7 exon polimorfizmus asszociációk finom-elemzése a klinikai státusz alapján<sup>II</sup>*

A klinikai státusz és a P2RX7 gén exon polimorfizmusának hatását megvizsgáltuk az egyes betegcsoportokban (MDD és BPD) is, valamint interakciós hatásokat kerestünk a genetikai és klinikai státusz között a klinikai diagnózis alapján kialakított csoportok, illetve a kontroll csoport HADS adatait felhasználva.

A betegcsoportokat vizsgálva az rs2230912 polimorfizmus G (minor) allélja szignifikáns additív hatást mutatott a HADS depresszió alskálára mind az unipoláris major depressziós betegek ( $F_{(2,91)} = 3,094$ ;  $p = 0,050$ ;  $\eta^2 = 0,064$ ; erő=0,583), mind pedig a bipoláris zavarban szenvedők ( $F_{(2,53)} = 5,645$ ;  $p = 0,006$ ;  $\eta^2 = 0,176$ ; erő=0,841) alcsoportjaiban (16. táblázat). A GG homozigóták depresszió pontszáma volt a legmagasabb az MDD: 16,50(±3,32) és a BPD: 19,00(±1,41) betegcsoportban is. Az AG heterozigóták magasabb depresszió értékeket mutattak – MDD: 13,68(±4,12); BPD: 14,93(±5,20) –, mint az AA genotípusú MDD-s: 11,99(±4,71), illetve BPD-s: 10,93(±5,10) betegek. Figyelemreméltó, hogy a P2RX7 exon polimorfizmus az önbeszámolón alapuló depresszió skála összvarianciájának közel 18%-át magyarázza a bipoláris betegcsoportban. A szorongás dimenzióra mindkét betegcsoportban jellemző volt a korábban tapasztalt genetikai hatás, mely azonban egyik betegcsoport esetében sem volt szignifikáns.

<sup>II</sup> Hejjas, K., Szekely, A., Domotor, E., Halmi, Z., Balogh, G., Schilling, B., Sarosi, A., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2009) Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 150B(2), 295-9.

**16. táblázat:** A HADS alskála értékek és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) asszociáció analízise a betegcsoportokban.

<i>rs2230912</i> genotípus		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>	
		<b>N</b>	<b>átlag(±SD)</b>	<b>N</b>	<b>átlag(±SD)</b>
<b>HADS-d</b>	<b>AA</b>	67	11,99(±4,71)	42	10,93(±5,10)
	<b>AG</b>	25	13,68(±4,12)	14	14,93(±5,20)
	<b>GG</b>	4	16,50(±3,32)	2	19,00(±1,41)
	ANCOVA	$F_{(2,91)}=3,094$ $p=0,050$		$F_{(2,53)}=5,645$ $p=0,006$	
<b>HADS-a</b>	<b>AA</b>	67	13,19(±4,81)	42	11,80(±4,15)
	<b>AG</b>	25	13,73(±3,79)	14	13,79(±5,48)
	<b>GG</b>	4	18,00(±1,41)	2	17,00(±4,24)
	ANCOVA	$F_{(2,91)}=2,285$ $p=0,108$		$F_{(2,53)}=2,354$ $p=0,105$	

A „szorongásos depresszió” kompozit fenotípusával a G rizikó allél csupán a BPD-s betegcsoportban mutatott szignifikáns összefüggést ( $F_{(4,104)}=2,806$ ;  $p=0,029$ ; erő=0,750).

A G allélt hordozók tünete súlyosságát összehasonlítva az ezt a rizikó allélt nem hordozókéval azt tapasztaltuk, hogy a depresszió alskála esetében mindkét betegcsoportban jellemző a G allél szignifikáns additív hatása (17. táblázat). G-allél mellett mindkét betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a depresszió pontszám (MDD:  $p=0,036$ ; BPD:  $p=0,003$ ). Ugyanakkor a G allél additív hatását nem sikerült kimutatni a szorongás pontszámmal kapcsolatban egyik alcsoportban sem.



**17. táblázat:** A P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) G rizikó alléljának hatása a szorongásos és depressziós tünetsúlyosságra az egyes betegcsoportokban.

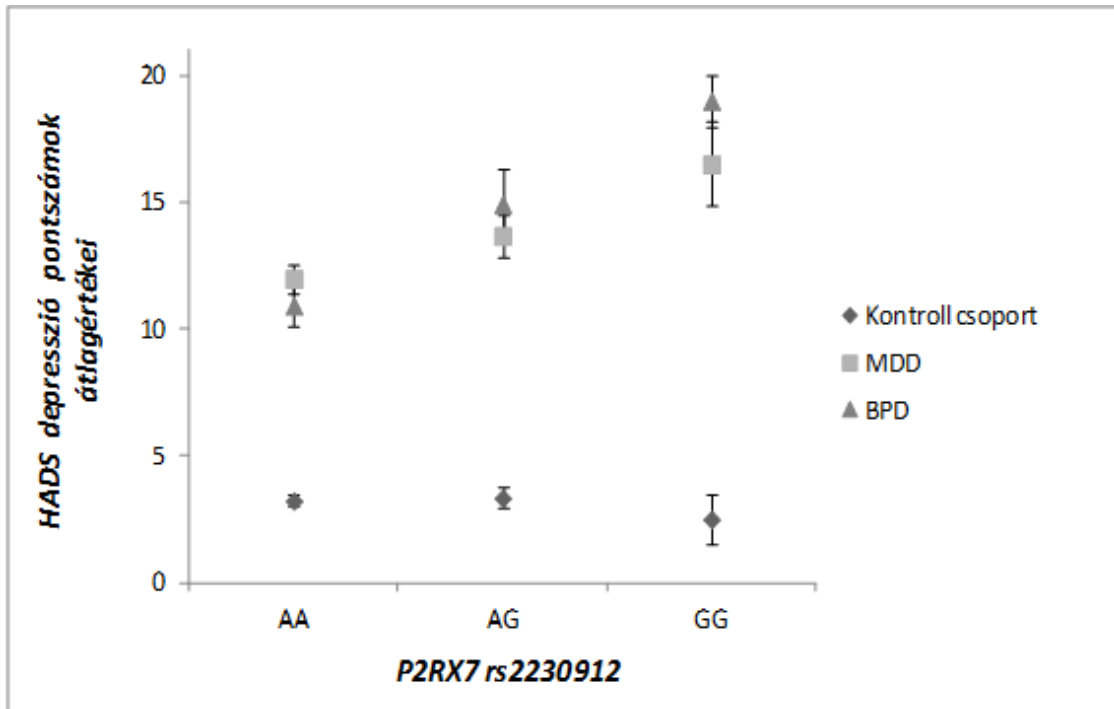
<i>rs2230912</i> genotípus		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>	
		N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)
<b>HADS-d</b>	<b>AA</b>	67	11,99(±4,71)	42	10,93(±5,10)
	<b>AG+GG</b>	29	14,07(±4,09)	16	15,44(±5,05)
	ANCOVA	$F_{(1,92)}=4,510$ $p=0,036$		$F_{(1,54)}=9,335$ $p=0,003$	
<b>HADS-a</b>	<b>AA</b>	67	13,19(±4,81)	42	11,80(±4,15)
	<b>AG+GG</b>	29	14,32(±3,84)	16	14,19(±5,33)
	ANCOVA	$F_{(1,92)}=1,317$ $p=0,254$		$F_{(1,54)}=2,804$ $p=0,100$	

A bipoláris betegcsoportban a „szorongásos depresszió” kompozit változó és a G rizikó allél között szignifikáns összefüggést sikerült kimutatnunk ( $F_{(2,53)}=4,589$ ;  $p=0,015$ ;  $\eta^2=0,148$ ;  $\text{erő}=0,754$ ). Az öröklött hatás mintegy 15%-át képes megmagyarázni a szorongásos depresszió endofenotípusának, mely a pszichiátriai genetikai kutatásokban igen jelentős hatásméretnek mondható.

### **A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakcióelemzése**

Kétszemponos varianciaanalízis (ANCOVA) alapján teszteltük a klinikai státusz (MDD, BPD, kontroll) és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakciós hatását a depressziós és a szorongásos tünetek súlyosságára. A *klinikai státusz* és a *genotípus* szignifikáns ( $F_{(4,282)}=4,38$ ,  $p=0,002$ ,  $\text{erő}=0,932$ ) *interakciós hatást* mutatott a depressziós tünetsúlyosságra (2. ábra). A bipoláris zavarban szenvedő betegek depresszió pontszáma két G allél mellett volt a legmagasabb. A rizikó (G) allélt hordozó heterozigóta BPD-s betegek pontszámai ennél valamivel alacsonyabbak voltak, a legalacsonyabb átlagos depresszió értéket pedig a rizikó allélt nem hordozó AA homozigóták mutatták. Az unipoláris major depressziós betegcsoportban valamivel kisebb mértékben, de szintén ez a trend volt jellemző. Ugyanakkor a kontroll csoport depresszió pontszámaira nem volt hatással a vizsgálati személyek genotípusa. Az előbbieken részletezett interakciós hatás mellett – nem meglepő módon – a *klinikai státusz* ( $F_{(2,282)}=46,94$ ,  $p<0,001$ ,  $\eta^2=0,25$ ,  $\text{erő}=1,0$ ) és a *P2RX7 genotípus* ( $F_{(2,282)}=11,3$ ,

$p < 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,074$ , erő = 0,992) főhatása is szignifikáns volt a HADS depresszió pontszámokra.



**2. ábra:** A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakciós hatása a HADS depresszió pontszámokra.

A szorongásos tünetek esetében nem volt tapasztalható szignifikáns interakciós hatás. A *klinikai státusz* ( $F_{(2,282)} = 26,6$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,159$ , erő = 1,0) erőteljes szignifikáns hatása mellett azonban szignifikáns genetikai hatás is jelen volt ( $F_{(2,282)} = 4,23$ ,  $p = 0,016$ ,  $\eta^2 = 0,029$ , erő = 0,738). Az exon polimorfizmus genotípusai alapján csoportosított depressziós betegek szorongásos tünete súlyossága a depresszió pontszámokéhoz hasonlóan alakult. Ugyanakkor ez az öröklött hatásokon alapuló változatosság a kontroll csoportban nem volt jellemző.

Mindezekből logikusan következik az az eredmény, hogy a klinikai státusz és a genotípus *interakciós hatása* a „szorongásos depresszió” kompozit változóra szignifikáns volt ( $F_{(8,562)} = 2,22$ ,  $p = 0,025$ , erő = 0,867). Emellett a *klinikai státusz* ( $F_{(4,562)} = 23,31$ ,  $p < 0,001$ , erő = 1,0) és a *genotípus* ( $F_{(4,562)} = 6,14$ ,  $p < 0,001$ , erő = 0,987) is szignifikáns főhatást mutatott a kompozit változóra.

### 6.2.2.3. A P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) és a tünet súlyosság asszociáció vizsgálata a kiterjesztett mintán<sup>III</sup>

A kiterjesztett minta esetében az első minta vizsgálatában is használt statisztikai megközelítéseket alkalmaztuk, mivel a kérdéseink is hasonlóak voltak az akkor megfogalmazottakhoz. Ugyanakkor a P2RX7 gén rs2230912 polimorfizmusa mellett egy másik SNP-t, az rs1653625-t helyeztük vizsgálódásunk középpontjába, melynek eredményeit a következő, 6.2.2.4 alfejezetben ismertetem. Ezen túl a HADS kérdőív mellett a MADRS depresszió skálát szintén beemeltük a betegek depressziós tüneteinek jellemzésére. A kiterjesztett minta vizsgálatában – amelybe 315 (MDD=195, átlagéletkor: 48,6±11,8 év; férfiak: 25,6%; nők: 74,4%; valamint BPD=120, átlagéletkor: 45,2±10,7 év; férfiak: 23,3%; nők: 76,7%) major depressziós epizódban (MDE) szenvedő beteg, és 163 'korra-korrigált' kontroll személy (átlagéletkor: 37,8±12,9 év; férfiak: 25,8%; nők: 74,2%) adatait vontuk be – tehát arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a vizsgált két P2RX7 polimorfizmus mutat-e összefüggést a különböző skálákkal (HADS-d, MADRS és HADS-a) felmért depressziós és szorongásos tünetek súlyosságával.

Ennek megfelelően elsőként megvizsgáltuk a nem és az életkor lehetséges hatásait a tünetek súlyosságára a klinikai és a kontroll csoportban egyaránt. A *teljes betegcsoportot* vizsgálva a nemnek szignifikáns hatása volt a szorongásos tüneteket becsülő átlagpontoszámra (HADS-a: férfiak: 12,55(±4,84), nők: 14,04(±4,10),  $t_{(256)}=-2,39$ ,  $p=0,018$ ), amely hatás azonban nem volt kimutatható a depressziós tünetek vonatkozásában sem a HADS-d, sem pedig a MADRS pontszámok alapján. Az életkor szignifikánsan korrelált a HADS-d alskálán elért összpontszámokkal ( $\rho=0,151$ ,  $p=0,015$ ), ugyanakkor ez nem volt megfigyelhető sem a HADS-a, sem a MADRS skálák esetében. A *'korra-korrigált' kontroll csoportban* (melyet a jelen fejezetben bemutatott genetikai asszociáció-elemzésekben használtam) a nemnek nem volt szignifikáns hatása a szorongásos tünetekre. Ugyanakkor trendszerű különbség volt a nemek között az átlagos HADS depresszió pontszámokban (HADS-d: férfiak: 3,76(±2,48), nők: 3,02(±2,08),  $t_{(161)}=1,90$ ,  $p=0,059$ ). Az életkor szignifikáns korrelációt mutatott a HADS-a alskála-értékekkel ( $\rho=-0,166$ ,  $p=0,034$ ), míg a HADS-d alskálán elért pontszámokkal nem volt szignifikáns korreláció. Mivel a fenti eredmények azt

<sup>III</sup> Halmai, Z., Dome, P., Vereczkei, A., Abdul-Rahman, O., Szekely, A., Gonda, X., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2013) Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord.* 150(1):104-9.

mutatták, hogy a nemnek és az életkornak – bár változó mértékben, de – hatása van a szorongásos és a depressziós tünetekre egyaránt, ezért a nemet és a kort mint kovariánst vontam be a – mindkét polimorfizmussal történő – további elemzésekbe.

Az eredmények ismertetésénél némiképpen eltérek az első, a P2RX7 exon polimorfizmusának (rs2230912) vizsgálatokor alkalmazott módszertől. Egyfelől – mivel a szignifikáns és tendenciózus eredmények a bipoláris betegalcsoporthból származnak – a teljes betegcsoport eredményeinek részletesebb bemutatását mellőzöm, helyette az MDD-s és BPD-s csoportokra helyezem a hangsúlyt. Másfelől – ehhez valamelyest hasonló megfontolásból – a 'korra-korrigált' kontroll csoport eredményeit ismertetem részletesebben. Mindkét HADS alskálát elemeztem, azonban kizárólag a depresszió alskálával kapcsolatban találtam szignifikáns genetikai hatásokat, éppen ezért ebben az alfejezetben csupán a depresszióval kapcsolatos eredményeket részletezem.

Ennek megfelelően a 18. táblázat mutatja be az rs2230912 polimorfizmus genotípus és klinikai státusz szerinti alcsoportjaiban a depresszió skálákon elért átlagpontszámokat. A P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) genetikai hatása a HADS-depresszió pontszámokra kimutatható volt, de ahogyan azt korábban említettem, csupán a BPD-s alcsoportban volt szignifikáns ( $F_{(2,89)}=4,581$ ,  $p=0,013$ ,  $\eta^2=0,093$ , erő=0,764), az MDD-s csoportban nem. A G (minor) allél szignifikáns additív hatása érvényesült, azaz az AG és a GG genotípusú betegek magasabb pontszámokat értek el a HADS-d alskálán, mint az AA genotípusúak. Némileg meglepő eredmény született a genetikai hatás és a MADRS-sal mért depressziós tünete súlyosság összefüggéseinek vizsgálatokor. A minor (G) allél trendszerű hatása ( $F_{(2,115)}=2,5$ ,  $p=0,087$ ,  $\eta^2=0,042$ , erő=0,493) megfigyelhető a BPD-s betegcsoportban, azonban ez a hatás legerőteljesebben a heterozigóta AG genotípusúaknál figyelhető meg: 36,84(±8,11). A GG homozigóták átlagos depresszió pontszáma ennél valamivel alacsonyabb: 35,00(±10,61), azonban mindkét G allélt hordozó genotípus csoport pontszáma magasabb, mint az AA homozigótáké: 32,54(±9,01).

**18. táblázat:** A HADS és a MADRS pontszámok asszociációja a P2RX7 gén exon polimorfizmusával (rs2230912) a kiterjesztett mintán.

<i>rs2230912</i> genotípus		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>		<i>'Korra-korrigált'</i> <i>kontroll csoport</i>	
		N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)
<i>HADS-d</i>	A/A	109	<b>12,79(±4,69)</b>	64	<b>11,95(±5,12)</b>	114	<b>3,29(±2,30)</b>
	A/G	50	<b>12,50(±4,67)</b>	25	<b>15,12(±4,52)</b>	44	<b>2,84(±1,82)</b>
	G/G	5	<b>16,60(±2,88)</b>	5	<b>15,60(±5,94)</b>	5	<b>4,60(±2,88)</b>
ANCOVA		$F_{(2,159)}=1,912$ $p=0,151$		$F_{(2,89)}=4,581$ $p=0,013$		$F_{(2,158)}=1,431$ $p=0,242$	
<i>MADRS</i>	A/A	134	<b>31,45(±9,24)</b>	84	<b>32,54(±9,01)</b>		
	A/G	56	<b>31,23(±9,24)</b>	31	<b>36,84(±8,11)</b>		
	G/G	5	<b>37,00(±4,95)</b>	5	<b>35,00(±10,61)</b>		
ANCOVA		$F_{(2,190)}=0,902$ $p=0,407$		$F_{(2,115)}=2,5$ $p=0,087$			

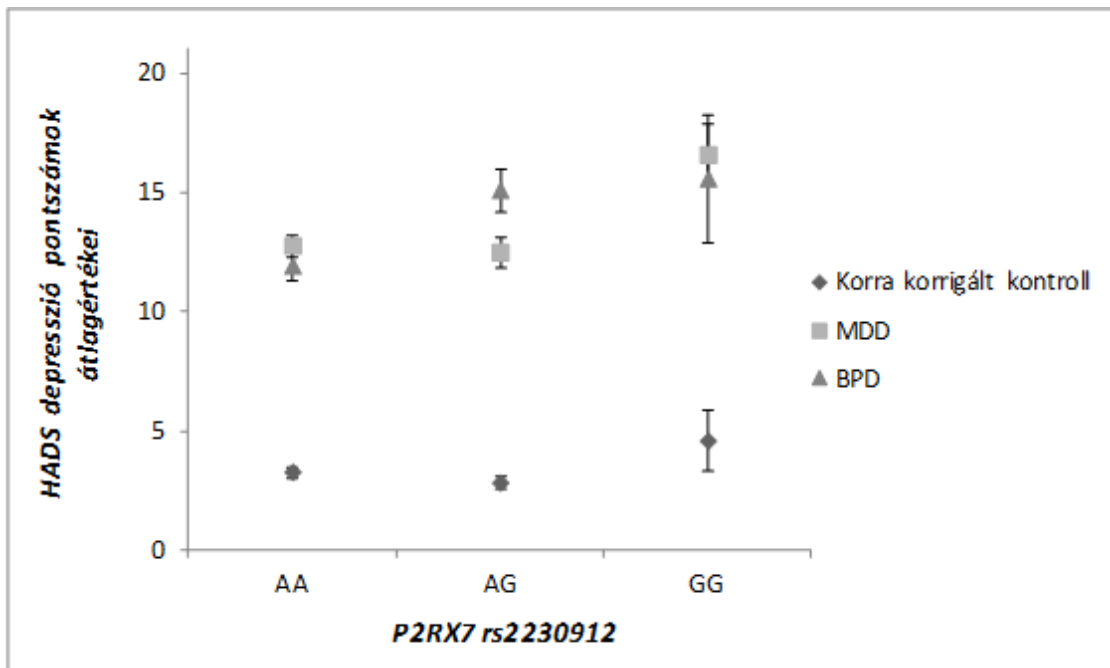
Az első mintán végzett vizsgálathoz hasonlóan, mivel a kiterjesztett mintán az rs2230912 polimorfizmus esetében egyrészt a GG homozigóták száma alacsony volt, másrészt mert az AG és a GG genotípusú bipoláris betegek magasabb depresszió pontszámokat értek el a HADS és a MADRS skálákon egyaránt, ezért egy újabb számításban a G-allélt hordozók tünete súlyosságát az AA genotípusúakéval hasonlítottuk össze (19. táblázat). A G rizikó allél additív hatása az összevont genotípusok elemzése alapján is csupán a BPD-s alcsoportban volt jellemző. Ebben a betegalcsoportban a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) G-alléljának jelenléte szignifikánsan magasabb depressziós pontszámokkal társult akár a HADS-d-vel ( $p=0,003$ ), akár a MADRS-sal ( $p=0,028$ ) mérve.

**19. táblázat:** A HADS-d-vel és a MADRS-sal mért depresszió pontszámok alakulása a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) összevont genotípus-csoportjaiban.

<i>rs2230912</i> genotípus		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>		<i>'Korra-korrigált'</i> <i>kontroll csoport</i>	
		N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)
<i>HADS-d</i>	A/A	109	12,79(±4,69)	64	11,95(±5,12)	114	3,29(±2,30)
	A/G+G/G	55	12,87(±4,67)	30	15,20(±4,67)	49	3,02(±1,98)
ANCOVA		$F_{(1,160)}=0,041$ $p=0,840$		$F_{(1,90)}=9,04$ $p=0,003$		$F_{(1,159)}=0,262$ $p=0,609$	
<i>MADRS</i>	A/A	134	31,45(±9,24)	84	32,54(±9,01)		
	A/G+G/G	61	31,70(±9,08)	36	36,58(±8,35)		
ANCOVA		$F_{(1,191)}=0,028$ $p=0,868$		$F_{(1,116)}=4,966$ $p=0,028$			

### A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakcióelemzése a kiterjesztett mintán

A kiterjesztett mintán szintén kétszemponos varianciaanalízis (ANCOVA) alapján teszteltük a klinikai státusz (MDD, BPD, 'korra-korrigált' kontroll) és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) interakciós hatását a HADS-d-vel mért depressziós tünetek súlyosságára (3. ábra). A *klinikai státusz* és a *genotípus* szignifikáns ( $F_{(4,410)}=4,38$ ,  $p=0,017$ ,  $\eta^2=0,029$ , erő=0,807) *interakciós hatást* mutatott a depressziós tünete súlyosságára, ugyanakkor a *P2RX7 genotípus* markáns és szignifikáns főhatását is sikerült kimutatnunk ( $F_{(2,410)}=5,25$ ,  $p=0,006$ ,  $\eta^2=0,025$ , erő=0,832). Mind a betegcsoportokban, mind pedig a kontroll csoportban jellemzően magasabb a GG homozigóták depresszió átlagértéke, mint az AA homozigótáké. Ugyanakkor a betegcsoporton belül a heterozigóták nem ugyanazt a trendet követik. A *klinikai státusz* főhatása szintén szignifikáns volt, hiszen markánsan különböznek a betegcsoport és a kontroll csoport HADS-d pontszámai ( $F_{(2,410)}=82,39$ ,  $p<0,0001$ ,  $\eta^2=0,287$ , erő=1,0). Mindezek alapján elmondható, hogy korábbi vizsgálatunkhoz hasonló eredményt kaptunk a 'korra-korrigált' kontroll csoport alkalmazásával is.



**3. ábra:** A klinikai státusz és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) polimorfizmus hatása a HADS depresszió pontszámokra az MDD, a BPD és a 'korra-korrigált' kontroll csoportokban.

#### 6.2.2.4. A P2RX7 mikroRNS kötőhely polimorfizmus dimenzionális vizsgálata<sup>III</sup>

A miRNS kötőhely polimorfizmus kiterjesztett mintán végzett dimenzionális vizsgálata során az exon polimorfizmus vizsgálatában is használt statisztikai megközelítéseket alkalmaztuk, hiszen a kérdésünk hasonló volt ebben az esetben is: a szakirodalomban elsőként általunk vizsgált miRNS kötőhely polimorfizmus mutat-e összefüggést a különböző skálákkal (HADS-d, MADRS és HADS-a) felmért depressziós és szorongásos tünetek súlyosságával.

Mivel ez esetben is a szignifikáns és tendenciózus eredmények a BPD-s betegcsoportból származnak, mellőzöm a teljes betegcsoport eredményeinek részletesebb bemutatását, helyette az unipoláris major depressziós (N=195; átlagéletkor: 48,6±11,8 év; férfiak: 25,6%; nők: 74,4%) és a bipoláris (N=120; átlagéletkor: 45,2±10,7 év; férfiak: 23,3%; nők: 76,7%) betegcsoportokra helyezem a hangsúlyt, melyhez a 'korra-korrigált' kontroll csoport adatait illesztettem. Továbbá, mivel jelen esetben sem találtam szignifikáns genetikai hatást a vizsgált miRNS kötőhely-polimorfizmus (rs1653625) vonatkozásában a HADS szorongás alskálán elért

<sup>III</sup> Halmai, Z., Dome, P., Vereczkei, A., Abdul-Rahman, O., Szekely, A., Gonda, X., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2013) Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord.* 150(1):104-9.

pontszámok tekintetében sem a *betegalcsoportokban*, sem a *'korra-korrigált' kontroll csoportban*, ezen eredmények bemutatásától is eltekintek.

A 20. táblázat mutatja be az rs1653625 polimorfizmus genotípus és depresszió tünetsúlyosságát mérő skálák összefüggéseit. A BPD-s alcsoportban az rs1653625 polimorfizmus trendszerű hatást mutatott a HADS depresszió pontszámokra ( $F_{(2,89)}=3,013$ ,  $p=0,054$ ,  $\eta^2=0,063$ , erő=0,571). Az AA homozigóták depresszió tünetsúlyossága magasabb, mint akár az AC heterozigótáké, akár a CC homozigótáké. A P2RX7 miRNS kötőhely polimorfizmus depresszióra gyakorolt hatását a MADRS skálaértékek alapján számolt szignifikáns eredmények is alátámasztják ( $F_{(2,115)}=3,255$ ,  $p=0,042$ ,  $\eta^2=0,054$ , erő=0,609). Az A-allél additív hatása jellemző, hiszen az AA homozigóták pontszámai a legmagasabbak: 36,79(±7,91), míg az AC heterozigótáké: 33,30(±9,02), illetve legalacsonyabbak a CC homozigóták esetében: 31,33(±9,30). Ugyanakkor sem az unipoláris depresszióval diagnosztizált betegek, sem pedig a *'korra-korrigált' kontroll személyek* egyes genotípus csoportjaiban sincs szignifikáns különbség a depresszió pontszámok tekintetében.

**20. táblázat:** A depresszió skálák és a P2RX7 mikroRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625) asszociáció analízise a betegalcsoportokban.

<i>rs1653625</i> genotípusok		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>		<i>'Korra-korrigált'</i> <i>kontroll csoport</i>	
		N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)	N	átlag(±SD)
<i>HADS-d</i>	A/A	50	<b>13,26(±4,56)</b>	26	<b>14,69(±4,42)</b>	45	<b>3,04(±2,14)</b>
	A/C	70	<b>13,09(±4,63)</b>	41	<b>12,44(±5,49)</b>	79	<b>3,38(±2,21)</b>
	C/C	44	<b>11,89(±4,83)</b>	27	<b>12,18(±5,19)</b>	39	<b>3,05(±2,29)</b>
ANCOVA		$F_{(2,159)}=1,047$ $p=0,353$		$F_{(2,89)}=3,013$ $p=0,054$		$F_{(2,158)}=0,487$ $p=0,615$	
<i>MADRS</i>	A/A	53	<b>32,36(±7,87)</b>	34	<b>36,79(±7,91)</b>		
	A/C	89	<b>32,02(±9,28)</b>	53	<b>33,30(±9,02)</b>		
	C/C	53	<b>29,87(±10,09)</b>	33	<b>31,33(±9,30)</b>		
ANCOVA		$F_{(2,190)}=1,214$ $p=0,299$		$F_{(2,115)}=3,255$ $p=0,042$			

Mivel az AA genotípusú bipoláris betegek magasabb depresszió pontszámokat értek el, mint a más genotípust hordozó betegek a HADS és a MADRS skálákon, ezért az alábbi



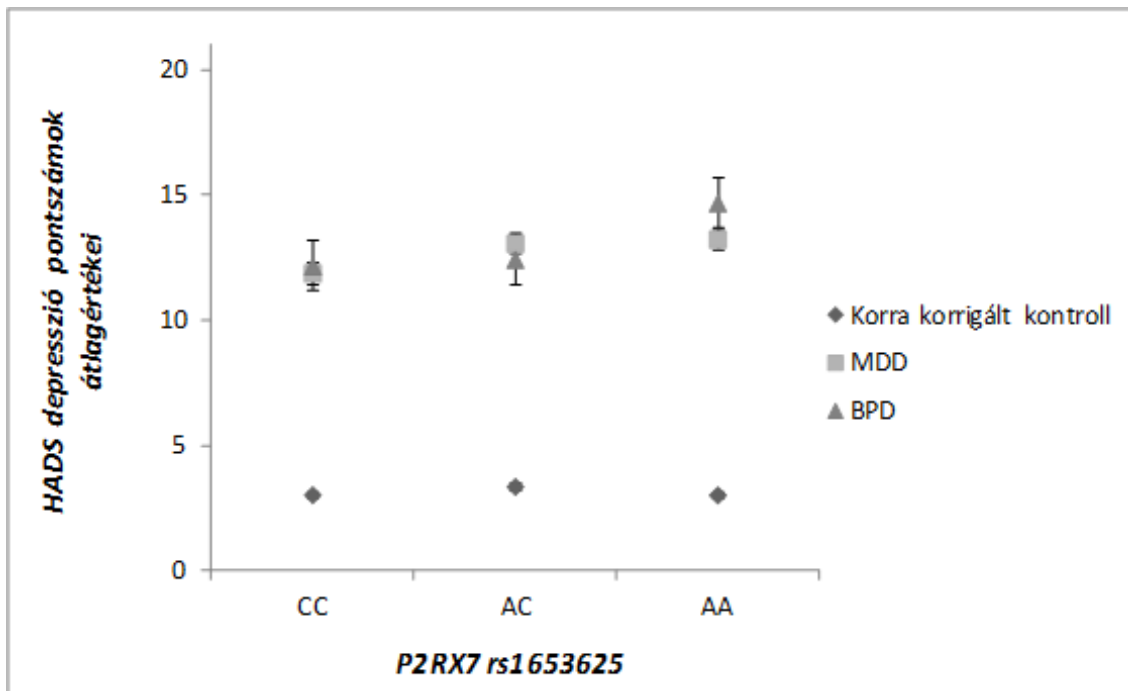
statisztikai elemzésekben az AC és CC genotípusúak depressziós tüneteinek súlyosságát az AA genotípusúakéval hasonlítottuk össze. Genetikai hatást ebben az elemzésben is csak a BPD-s csoportban mutattunk ki, az MDD-s, illetve a 'korra-korrigált' kontroll csoportban nem (21. táblázat). A BPD-s csoportban a homozigóta AA genotípusú betegeket szignifikánsan magasabb depresszió pontszám jellemezte, mint az összevont AC+CC genotípusú betegeket, akár a HADS-d ( $p=0,017$ ), akár a MADRS skálákkal ( $p=0,019$ ) mértük a tüneteinek súlyosságát.

**21. táblázat:** A depresszió skálák és a P2RX7 mikroRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625) asszociáció analízise a betegcsoportokban összevont genotípus kategóriákat használva.

<i>rs1653625</i> genotípusok		<i>MDD</i>		<i>BPD</i>		<i>'Korra-korrigált'</i> <i>kontroll csoport</i>	
		N	átlag( $\pm$ SD)	N	átlag( $\pm$ SD)	N	átlag( $\pm$ SD)
<i>HADS-d</i>	A/A	50	13,26( $\pm$ 4,56)	26	14,69( $\pm$ 4,42)	45	3,04( $\pm$ 2,14)
	A/C+C/C	114	12,62( $\pm$ 4,72)	68	12,34( $\pm$ 5,34)	118	3,27( $\pm$ 2,23)
ANCOVA		$F_{(1,160)}=0,272$ $p=0,603$		$F_{(1,90)}=5,954$ $p=0,017$		$F_{(1,159)}=0,162$ $p=0,688$	
<i>MADRS</i>	A/A	53	32,36( $\pm$ 7,87)	34	36,79( $\pm$ 7,91)		
	A/C+C/C	142	31,22( $\pm$ 9,28)	86	32,55( $\pm$ 9,12)		
ANCOVA		$F_{(1,191)}=0,613$ $p=0,435$		$F_{(1,116)}=5,696$ $p=0,019$			

### A klinikai státusz és a P2RX7 mikroRNS polimorfizmus (rs1653625) interakcióelemzése

A klinikai státusz (MDD, BPD, 'korra-korrigált' kontroll) és a P2RX7 miRNS polimorfizmus (rs1653625) interakciós hatását a HADS-d-vel mért depressziós tünetek súlyosságával kapcsolatban kétszemponos varianciaanalízis (ANCOVA) alapján teszteltük (4. ábra). *Interakciós hatást* nem sikerült kimutatnunk a depressziós tüneteinek súlyosságra, ugyanakkor a *klinikai státusz* ( $F_{(2,410)}=217,39$ ,  $p<0,0001$ ,  $\eta^2=0,515$ , erő=1,0) és a *P2RX7 genotípus* is ( $F_{(2,410)}=3,52$ ,  $p=0,030$ ,  $\eta^2=0,017$ , erő=0,655) szignifikáns főhatást mutatott. Míg a betegcsoportban tapasztalható némi eltérés az egyes genotípus csoportok átlagos depresszió pontszámaiban, a kontroll csoport depresszió pontszámaira nem volt hatással a vizsgálati személyek genotípusa.



**4. ábra:** A klinikai státusz és az rs1653625 polimorfizmus hatása a HADS depresszió pontszámokra az MDD, BPD és 'korra-korrigált' kontroll alcsoportokban.

## 7. Megbeszélés

### 7.1 A VEGF fehérjeszint mint a terápiás válasz új biomarkere

A periférián mérhető VEGF szint és az antidepresszív terápia lehetséges összefüggéseinek vizsgálatához háromféle megközelítési módot használtunk:

- (1) összehasonlítottuk a kezdeti, valamint a 28 napos kezelést követő perifériás VEGF szint értékeit a teljes betegmintában;
- (2) a betegeket két csoportba osztottuk ('kezelésre reagálók' és 'kezelésre nem-reagálók'), és az így kialakított betegalcsoportok VEGF szintjét hasonlítottuk össze a kezelés előtt és után;
- (3) dimenzionális elemzéssel vizsgáltuk, hogy kimutatható-e összefüggés a perifériás VEGF szint és a kezelést követő MADRS interjú mérőszámai között.

Az első megközelítési módot használva nem találtunk szignifikáns eltérést a VEGF szintekben a kezelés során (lásd 7. táblázat). A második megközelítési móddal trend szintű összefüggést mutattunk ki a VEGF szint és a hatékony kezelés között: a perifériás VEGF szint értéke alacsonyabb volt a 'kezelésre reagálók' csoportjában a 'kezelésre nem-reagálók'-hoz hasonlítva mind a kezelés kezdetén ( $p=0,055$ ), mind pedig a kezelés végén ( $p=0,097$ , lásd 10. táblázat). A harmadik megközelítési módot alkalmazva a 28 napos kezelés után MADRS-sal becsült depresszió pontszámok és a kezdeti perifériás VEGF szint értékei között szignifikáns ( $p=0,02$ ) összefüggést találtunk (lásd 11. táblázat). Eredményeink alapján a kezelés előtt mért VEGF szint szignifikáns prediktora lehet a 28 napos kezelést követő, MADRS-sal becsült tünetsúlyosságnak. Például az első vizit alkalmával mért relatíve alacsony VEGF szint a 28 napos kezelést követően jelentős javulást jósol be, azaz alacsony MADRS pontszám valószínűsíthető. Ezek az eredmények igazolják azt a hipotézist, hogy a VEGF plazma-szint a terápiás hatékonyság biomarkere lehet. A bemutatott eredmények alapján a periférián mért VEGF szint a major depressziós epizódban szenvedők várható terápiás válaszána egyik lehetséges biomarkerévé válhat, amennyiben a kezelés hatékonyságát kvantitatív módszerekkel mérjük. Következtetéseinket a viszonylag alacsony minta-elemszám gyengítheti, valamint az, hogy a minta unipoláris major depressziós és bipoláris zavarban szenvedő betegeket egyaránt magába foglalt, bár ezek aránya a 'kezelésre nem-reagálók' és a 'kezelésre reagálók' csoportjaiban közel azonos volt.

Egy néhány évvel ezelőtti vizsgálatban Ventriglia és munkatársai (2009) egy 25 fős unipoláris major depressziós betegcsoport perifériás VEGF szintjét hasonlította össze a kezelés során alkalmazott SSRI típusú antidepresszívum hatásosságával a terápia 8. illetve 12. hetében, de nem talált összefüggést a vizsgált paraméterekben. Fornaro és munkatársai (2013) vizsgálatának célja szintén a VEGF plazma-szint változásának megfigyelése volt olyan unipoláris major depressziós betegekben, akiket duloxetinnel kezeltek. A depressziós tünetek súlyosságát a 30 beteg, valamint a 32 kontroll személy esetében egyaránt a Hamilton Depresszió Skálával (HAM-D) mérték fel. Azokat a betegeket, akiknek a kezelés első 6 hete után a kezdeti HAM-D pontszámuk 50%-kal csökkent, azokat az ún. *'early responder'* csoportba sorolták, míg azokat, akiknek a tünete súlyossága ebben az időpontban még nem mutatott ilyen mértékű javulást, azokat az ún. *'early non-responder'* csoportba. A szerzők a farmakoterápiás kezelés során ellentétes irányú változást figyeltek meg a két betegcsoportban: míg az *'early responder'*-ek VEGF szintje szignifikáns növekedést mutatott a 6 hetes kezelés során, addig az *'early non-responder'*-ek VEGF szintje szignifikáns csökkenést mutatott a 12 hetes kezelés végén.

Buttenschön és munkatársai (2015) frissen megjelent tanulmányukban két neurotrofikus faktor, a BDNF és a VEGF szérumszintjét mint az antidepresszáns terápiára adott válasz prediktorait vizsgálták. Ennek során olyan 90, legalább közepesen súlyos depressziós személy perifériás BDNF és VEGF szintjét mérték a kezelés kezdetén, valamint a terápia 8. és 12. hetében, akiket nortriptylinnel, illetve escitaloprammal kezeltek. A depressziós tünetek súlyosságát a Montgomery-Åsberg Depresszió Pontozó Skálával (MADRS), a Hamilton Depresszió Skálával (HAM-D), valamint a Beck Depresszió Kérdőívvel (BDI) mérték fel, amelyet végül 57 személy töltött ki mindhárom vizsgálati időpontban. A vizsgálat során azokat a személyeket tekintették *'kezelésre reagáló'*-nak, akiknek a MADRS pontszáma legalább 50%-kal csökkent a kezelés során (tehát a kezelés kezdete és a 12. hét között), illetve a remisszió a 12. héten mért legfeljebb 10 pontos MADRS értéket jelentette. A szerzők nem találtak szignifikáns összefüggést a depresszió pontszámok és a periférián mért BDNF és VEGF szintek között sem a terápia kezdetén, sem annak végén. A kapott eredmények alapján az antidepresszáns kezelés kezdetén mért szérumszintek nem prediktorai a 12 hetes terápia végén mérhető MADRS pontszámnak, illetve magát a depressziós tünete súlyosság változásának sem.

Minelli és munkatársai (2011) 19 terápia-rezisztens beteg ECT (electroconvulsive therapy) kezelése során szignifikáns összefüggést figyeltek meg az emelkedett VEGF szérumszint és az 1 hónappal később mért MADRS pontszámok csökkenése között. Később ugyancsak Minelli és munkacsoportja (2013) 50 unipoláris major depressziós és 67 terápia-rezisztens unipoláris major depresszióban szenvedő beteg perifériás VEGF szintjét vizsgálta a terápia során. Az első csoport kezelése antidepresszívumokkal történt, míg a terápia-rezisztens csoport ECT kezelést kapott. A depressziós tünetek súlyosságát mindkét csoportban MADRS-sal mérték fel. A szerzőknek szignifikáns összefüggést sikerült kimutatniuk a kezdeti VEGF szérumszint és az ECT terápiára adott válasz között, amely arra utalhat, hogy a kezdeti VEGF szint olyan prediktív biomarker lehet, amely segíthet eldönteni, hogy az ECT terápia hatékony lesz-e az adott beteg kezelésében vagy sem.

A VEGF potenciális terápiás marker jellegét expressziós (Iga és mtsai 2007), valamint genetikai vizsgálatok is alátámasztják. Ez utóbbi vizsgálatok szerint a VEGF 2578C/A polimorfizmusának CC genotípusa gyakrabban fordul elő a *'kezelésre nem-reagálók'* között, mely genotípus más vizsgálatok szerint magasabb perifériás VEGF szintekkel jár együtt (Chen és mtsai 2012, Viikki és mtsai 2010). Ezek az adatok összecsengenek a korábban már bemutatott saját eredményeinkkel (lásd 6.1.1. alfejezet), miszerint a kezelésre nem reagálók csoportját viszonylag magas VEGF szint jellemzi.

Galeczki és munkacsoportjának (2013) genetikai asszociáció-vizsgálata a VEGFA gén bizonyos variánsai és a perifériás VEGF szint közötti lehetséges összefüggések feltárását tűzte ki célul. A vizsgálatba 268 rekurrens depressziós (recurrent depressive disorder, rDD) beteget és 200 egészséges kontroll személyt vontak be. A vizsgálat eredményei szerint a VEGFA gén +405G/C polimorfizmusának genotípus eloszlása szignifikánsan különbözött a rekurrens depressziós és a kontroll csoportban egyaránt, amely azt jelezheti, hogy a VEGFA C alléljának hordozása és a CC genotípus a rekurrens depresszió (egyik) rizikófaktora lehet. A vizsgálat további eredménye, hogy magasabb perifériás VEGFA mRNS szintet és VEGF szérumszinteket mértek rekurrens depressziós betegekben, mint a kontroll személyekben. A kapott adatok fényében a cikk szerzői felvetik annak lehetőségét, hogy egyes VEGFA gén polimorfizmusok szerepet játszhatnak a depressziós zavar etiológiájában, és így a rekurrens depresszió megjelenésének előrejelzői lehetnek.

Állatkísérletek alapján intakt VEGF jelátvitel szükséges az antidepresszívumok megfelelő hatásához (Fournier és Duman 2012, Green és mtsai 2009, O’Leary és Castrén 2010). Így, legalábbis teoretikusan, elképzelhető, hogy azok a személyek, akiknek a VEGF szintje – feltehetően genetikai meghatározottság alapján – magas, azért nem reagálnak jól a farmakoterápiára, mert VEGF receptoraik kompenzatórikus módon down-regulálódtak.

Összefoglalásként tehát elmondható, hogy bemutatott vizsgálataink alátámasztották a perifériás VEGF szint farmakoterápiás biomarker jellegét, különösen abban az esetben, ha a kezelés sikerességét dimenzionális változóként kezeljük. Másrészt – összhangban számos egyéb tanulmánnyal –, eredményeink felhívják a figyelmet a VEGF lehetséges szerepére a depresszió patogenezisében.

## **7.2 A P2RX7 génvariánsok mint a depresszió genetikai markerei**

### **7.2.1 A P2RX7 receptor és a hangulati zavarok**

Egyelőre nem pontosan tisztázott, hogy a P2RX7 receptor a központi idegrendszer mely folyamataiban érintett. Sejtbiológiai szempontból az ATP vezérelte P2X receptor-család kation-szelektív ioncsatornaként működik, amely ATP-vel való aktiválása után permeábilissá válik a  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  és  $\text{Na}^+$  ionok számára (Khakh 2001). A P2RX7 receptor a központi és perifériás idegrendszer számos elemén expresszálódik (pl. mikroglia sejtek, asztrociták, oligodendrociták, Schwann-sejtek és neuronok), továbbá részt vesz a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokban, valamint a glia és az idegsejtek között zajló kommunikációban (Skaper és mtsai 2010, Sperlagh és mtsai 2006, Wiley és mtsai 2011). A P2RX7 receptor a depresszió etiopatogenezisében betöltött szerepét állatkísérletes és humán genetikai vizsgálati eredmények egyaránt alátámasztják. Így például a P2RX7 gén kiütése egereknél (KO egér) antidepresszív hatásának bizonyult, valamint az imipramin (triciklikus antidepresszívum) szubterápiás dózisainak alkalmazása a KO egerekben hatékonyabb volt (Burnstock és mtsai 2011, Skaper és mtsai 2010). Egy további bizonyíték lehet a P2RX7 receptor és a depresszió kapcsolatára, hogy az alvásmegvonás – mint a depressziós epizód egy, a klinikumban alkalmazott nem-gyógyszeres terápiás eszköze – megváltoztatja a P2RX7 receptor expressziós szintjét a perifériás vérsejtekben (Backlund és mtsai 2012).

A vizsgált P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) az ion-csatorna C-terminálisán okoz aminosavcserét (Gln460Arg). Ez a tény – teoretikus módon – valószínűsíti, hogy a két genetikai változatban eltérőek a receptor egyes jellemzői,

melyek hatással lehetnek egyes fehérje-fehérje vagy a fehérje-lipid interakciókra (Denlinger és mtsai 2001). Ugyanakkor – jelenlegi ismereteink szerint –, a receptor molekuláris tulajdonságaira csak csekély hatással van ez a polimorfizmus (Sluyter és Stokes 2011). Az általunk vizsgált másik polimorfizmusról, az rs1653625-ről annyi ismeretes, hogy a P2RX7 gén 3'UTR régiójában helyezkedik el, valamint hogy munkacsoportunk *in silico* módszerrel mint lehetséges miRNS kötőhelyet azonosította (Rahman és mtsai 2010). Amennyiben ez a miRNS kötőhely nemcsak *in silico* adatok alapján létezik, de a valóságban is részt vesz a receptor fehérje transzlációs szabályozásában, akkor az egyes rs1653625 allélvariánsok hatására változhat a receptor fehérje-expressziója. Ezt a lehetőséget azonban kísérletesen még nem bizonyították.

Figyelembe véve, hogy a gyulladáscsökkentő citokinek szerepet játszanak a depresszió molekuláris patogenezisében (például állatokban a KIR-be juttatott TNF- $\alpha$  olyan viselkedésváltozásokhoz vezet, amelyek hasonlóak a humán depresszióban észlelthez), valamint hogy a P2X7 receptor részt vesz a citokinek felszabadulásának központi idegrendszeri szabályozásában (például befolyásolja a TNF- $\alpha$  felszabadulást a mikroglia sejtekből), feltételezhetjük, hogy a gyulladáscsökkentő citokinek közvetítik a P2RX7 egyes genetikai variánsainak jelenléte és a hangulatzavarok megváltozott kockázata közötti összefüggéseket (Bennett 2007, Skaper és mtsai 2010, Soronen és mtsai 2011). Mindezekon kívül a preszinaptikus P2RX7 receptor befolyásolja a különböző típusú neurotranszmitterek felszabadulását az idegvégződésekből, amely arra utal, hogy a receptor működészavara megváltozott (károsodott) agyi funkciókhoz, fenotípus szinten pedig pszichiátriai megbetegedésekhez vezethet (Bennett 2007, Sperlagh és mtsai 2006).

### **7.2.2 A P2RX7 gén polimorfizmusok eset-kontroll vizsgálata**

A kapcsoltsági ('linkage') analízisek – a GWAS vizsgálatokhoz hasonlóan –, kromoszómális markereket vizsgálnak a teljes genom területén. Mindkét módszernek az a célja, hogy azonosítsák azokat a kromoszómális területeket, melyek szerepet játszanak a betegség öröklődéséért. A fő különbség a két módszer között az, hogy a GWAS-ban populációs vizsgálat történik, míg a kapcsoltsági analízist kiterjedt családok egészséges és beteg tagjain végzik. Egy kanadai munkacsoport (Morissette és mtsai 1999, Shink és mtsai 2005) a bipoláris zavar kapcsoltsági analízisét végezte egy több, mint 100 fős, genetikailag homogén populáción. Eredményeik szerint a 12q23-q24 kromoszóma-régió hozható összefüggésbe a BPD öröklődésével. Egy hasonló kapcsoltsági analízisben az unipoláris major depresszió öröklődését lokalizálták ugyancsak a 12q24-es

kromoszóma-régióban (Abkevich és mtsai 2003). Ez a kromoszómális régió tartalmazza – többek között – a P2RX7 génjét is.

További vizsgálatok során Barden és munkatársai (2006) a P2RX7 gén exon polimorfizmusát (rs2230912) azonosították a depresszió lehetséges rizikó-faktoraként, majd ezt az összefüggést más munkacsoportok is igyekeztek megerősíteni. Az eredmények azonban ez esetben is ellentmondásosak voltak, akár unipoláris major depressziósok, akár bipoláris zavarban szenvedők csoportjait vizsgálták. A vizsgálatok többségében mindkét betegalcsoporthoz (MDD és BPD) tanulmányozták, ezek közül a kisebb mintákban ( $N < 500$ ) hol az MDD (Soronen és mtsai 2011), hol a BPD (Barden és mtsai 2006) előfordulása asszociált szignifikánsan a P2RX7 exon polimorfizmusával. Nagyobb létszámú ( $N > 500$ ) betegminta jellemzésénél a legtöbb esetben nem kaptak szignifikáns asszociációt sem a BPD, sem az MDD vonatkozásában (Green és mtsai 2009, Grigoriou-Serbanescu és mtsai 2009, Lavebratt és mtsai 2010, Viikki és mtsai 2011), kivéve a Lucae és munkatársai (2006) által kapott szignifikáns asszociációt az MDD alcsoportra, illetve McQuillin és munkacsoportja (2009) eredményeit a BPD alcsoport vonatkozásában. Ezeket az ellentmondásos eredményeket a 22. táblázatban foglaltam össze.



**22. táblázat:** A P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) és a hangulatzavarok asszociáció vizsgálatának szakirodalmi eredményei.

<b>Munkacsoportok</b>	<b>Vizsgált populációk</b>	<b>Szignifikancia</b>
<i>Lucae és mtsai, 2006</i>	MDD: N=999 kontroll: N=1029	$p=0,0019$
<i>Soronen és mtsai, 2011</i>	teljes beteg: N=450 MDD: N=272 BPD: N=178 kontroll: N=1322	$p=0,0172$ $p=0,02$ n.s.
<i>Barden és mtsai, 2006</i>	MDD: N=111 BPD: N=213 kontroll: N=212	n.s. $p=0,000708$
<i>McQuillin, 2009</i>	BPD: N=587 kontroll: N=546	$p=0,043$
<i>Green, 2009</i>	MDD: N=1036 BPD: N=687 kontroll: N=1204	n.s. n.s.
<i>Grigoriu-Serbanescu és mtsai, 2009</i>	MDD: N=640 BPD: N=1445 kontroll: N=2006	n.s. n.s.
<i>Lavebratt és mtsai, 2010</i>	MDD: N=457 kontroll: N=2286	n.s.
<i>Vükki és mtsai, 2011</i>	MDD: N=218 kontroll: N=391	n.s.

Feng és munkatársainak 2014-ben megjelent metaanalízise 13 olyan tanulmány eredményeit veti össze, amelyek az általunk is vizsgált P2RX7 exon polimorfizmus genetikai hatásait vizsgálja a hangulatzavarokra – a saját munkacsoportunk által kapott eredményeket sajnálatos módon nem vonták be az elemzésbe. Az egyes tanulmányok elemzései egyrészt allél, másrészt genotípus alapon történtek, továbbá összevont betegcsoportokat, illetve az unipoláris major depressziós és a bipoláris zavarban szenvedők csoportjait külön-külön is vizsgálták. A kínai munkacsoport nem talált asszociációt a P2RX7 rs2230912 és a hangulatzavarok között, amely eredményt azonban gyengítheti az a szerzők által is bevallott tény, hogy a metaanalízisbe bevont tanulmányok jelentős (szignifikáns) heterogenitást mutattak. A szerzők konklúziója

szerint a P2RX7 exon polimorfizmus nincs összefüggésben a hangulatzavarok kialakulásával, és bár a családvizsgálatok fontos adatokkal szolgálhatnak a kutatók számára, a genetikai hatások pontosabb feltárásához jóval nagyobb mintákon elvégzett kutatások eredményeire lenne szükség.

Saját eset-kontroll vizsgálataink azokkal a szakirodalmi eredményekkel egyeznek, amelyek nem találtak szignifikáns asszociációt a P2RX7 exon polimorfizmus és a depresszió előfordulása között. Ugyanis vizsgálatainkban sem az első, sem a második, kiterjesztett mintán nem találtunk szignifikáns eltérést a klinikai (teljes, illetve MDD vagy BPD alcsoportok) és a kontroll csoport P2RX7 exon polimorfizmusának (rs2230912) genotípus, illetve allélgyakoriságában. Hasonlóan negatív eredményeket kaptunk az eset-kontroll modellt alkalmazva a P2RX7 feltételezett miRNS kötőhely polimorfizmusának (rs1653625) vonatkozásában is, melyet eddig más munkacsoportok még nem vizsgáltak. Összefoglalva eredményeinket, eset-kontroll típusú vizsgálatokkal nem sikerült szignifikáns asszociációt kimutatnunk a hangulatzavarok és a P2RX7 polimorfizmusok között.

### **7.2.3 A P2RX7 exon és mikroRNS kötőhely polimorfizmusainak dimenzionális vizsgálata**

Az eset-kontroll elemzések mellett a genetikai asszociációs vizsgálatok másik módszere a fenotípus kvantitatív jellemzése, vagy más néven dimenzionális megközelítése. Feltételezhető, hogy ez a módszer alkalmasabb a kishatású genetikai faktorok elemzésére, és ezt több, pszichiátriai-pszichológiai eredmény is alátámasztja (Erhardt és mtsai 2007, Gonda és mtsai 2005, Mehta és mtsai 2012, Unschuld és mtsai 2008). A dimenzionális megközelítés egy egyszerű módja a különböző skálákkal mért tünetsúlyosság becslése. Erre egy példa a Gonda és munkatársai (2005) által végzett vizsgálat, melyben az 5HTTLPR genotípusa és a Zung Depresszió Skálával (ZSDS) felmért tünetsúlyosság között összefüggést mutattak ki pszichiátriai szempontból egészséges mintán. Eredményeikben az S allél additív hatása volt megfigyelhető: S allél mellett a személyek szignifikánsan magasabb átlagos ZSDS pontszámokat értek el, melyből következett, hogy ebben a csak egészséges személyeket tartalmazó populációban a ZSDS pontszám alapján is elváltak egymástól a különböző genotípus csoportba sorolt személyek. Ez a vizsgálat jó példa arra, hogy dimenzionális megközelítéssel kismértékű fenotípusos eltérések azonosíthatóak.

A dimenzionális megközelítés létjogosultságát saját eredményeink is megerősítik, ezzel a megközelítéssel pozitív eredményt kaptunk a P2RX7

polimorfizmusok és a hangulati jellemzők összefüggéseire, míg az eset-kontroll vizsgálatok negatív eredményekkel jártak (lásd 6.2.1 alfejezet). Első vizsgálatunkban szignifikáns ( $p=0,0004$ ) összefüggést kaptunk a P2RX7 gén exon polimorfizmusa (rs2230912) és a HADS kérdőív depressziós skálájának pontszámai között, mely a depresszió összvarianciájának 10%-át magyarázta meg. A bipoláris betegalcsoporthoz ez a hatás markáns (18%) és szignifikáns ( $p=0,006$ ) volt, míg az unipoláris major depressziós betegek alcsoportjában csupán trend szinten nyilvánult meg. Kiterjesztett mintánkon megerősítettük a bipoláris zavarban szenvedők alcsoportjában a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) és a HADS kérdőívvel mért depresszió tünet súlyosság közötti szignifikáns összefüggést ( $p=0,013$ ). Ebben az esetben az öröklött depressziós tünetek súlyosságának felmérésére az önkitöltős HADS kérdőív mellett egy másik, klinikus által felvett skálát is alkalmaztunk, a Montgomery-Åsberg Depresszió Pontozó Skálát (MADRS), mely hasonló eredményeket adott.

A jelen dolgozatban bemutatott miRNS kötőhely polimorfizmus depressziós pontszámokra gyakorolt hatása a bipoláris zavarban szenvedők alcsoportjában mutatott szignifikáns összefüggéseket. Ez az eredmény mindenképpen felveti annak kérdését, hogy vajon az unipoláris depressziós betegalcsoporthoz összehasonlítva miért csupán ebben az alcsoportban sikerült kimutatnunk ezt a genetikai asszociációt. A kapott eredmények magyarázata összetett, az értelmezéséhez több oldalról is közelíthetünk. Epidemiológiai szempontból tekintve – ahogyan arra már korábban is utaltam (lásd 3.5.1. alfejezet) –, a hangulatzavarok örökölhetőségét kutató ikervizsgálatok eredményei azt mutatják (Sullivan és mtsai 2012), hogy a bipoláris zavarok heritabilitási értéke jóval magasabb (0,75), mint az unipoláris major depresszióé (0,37), ami arra utal, hogy az előbbi genetikai szempontból erőteljesebb meghatározottsággal jellemezhető. Mindemellett neurobiológiai szempontból közelítve ismeretes, hogy a miRNS-ek kifejeződése, működése és hatása erősen szövetspecifikus (pl. Fineberg és mtsai 2009), és feltételezhetően az agy egyes régióiban is eltérő jellegű. Éppen ezért könnyen elképzelhető, hogy a P2RX7-et szabályozó miRNS-ek elsősorban olyan agyi területeken termelődnek és/vagy olyan mechanizmusokat érintenek, melyek a bipoláris zavar kialakulásában kifejezettebbek. Összességében azonban ma még nem lehet pontosan tudni azt, hogy az adott miRNS-ek, illetve a P2RX7 génexpresszió kóros formái hogyan vezetnek a bipoláris zavar kialakulásához.

Összegzésként elmondható, hogy a jelen dolgozatban bemutatott eredmények megerősítik munkacsoportunk korábbi eredményeit, mely összefüggést tárt fel a P2RX7

exon polimorfizmus (rs2230912) és a HADS kérdőívvel mért depressziós tünetek súlyossága között diabetes mellitusban szenvedő betegek csoportjaiban (Nagy és mtsai 2008). Ugyanakkor módszertani szempontból vizsgálataink egyik gyenge pontja az egyes kontroll csoportok átlagéletkora, amelyek jóval alacsonyabbak voltak, mint a betegcsoportokéi. Ez a faktor gyengíti a vizsgálatok erejét, mivel a fiatal kontroll személyek egy részénél később még kialakulhat a hangulatzavarok valamelyik formája, ezért a kiterjesztett minta elemzésénél létrehoztunk egy 'korra-korrigált' kontroll csoportot. Azonban a 'korra-korrigált' kontroll csoport genotípus eloszlásai nem különböztek szignifikánsan a nem korrigált kontroll értékeitől, és a 'korra-korrigált' kontroll csoporttal történt asszociáció-elemzés is hasonló eredményeket adott a nem korrigált kontrollal kapottakéhoz, így ez a korlátozó tényező kizárható. Vizsgálatunk legjelentősebb limitációja a viszonylag alacsony esetszám, ezért a dimenzionális elemzés pozitív asszociációs eredményei további, független megerősítésre várnak.

## 8. Következtetések

Különböző megközelítési módokkal vizsgáltuk a periférián mérhető *VEGF plazma-szint* és a gyógyszeres terápia lehetséges összefüggéseit. A teljes betegcsoportot vizsgálva az első viziten, valamint a 28 napos kezelés után mért VEGF szintekben nem találtunk szignifikáns különbséget. A *'kezelésre reagálók'* és a *'kezelésre nem-reagálók'* alcsoportjaiban mért kezelés előtti és utáni VEGF szintekben azonban trend szintű összefüggést mutattunk ki: az első viziten mért VEGF szint a *'kezelésre reagálók'* csoportjában alacsonyabb volt, mint a *'kezelésre nem-reagálók'* csoportjában ( $p=0,055$ ), amely különbség a 28 napos kezelés végén is kimutatható volt ( $p=0,097$ ). Dimenzionális megközelítési módot alkalmazva szignifikáns ( $p=0,02$ ) összefüggést mutattunk ki a kezelés előtt mért VEGF szint és a MADRS-sal mért depressziós tünetsúlyosság között: a kezdeti relatív alacsony perifériás VEGF szint alacsony MADRS pontszámokat valószínűsített a kezelés 28 napját követő második viziten. Eredményeink alapján a VEGF szint a major depressziós epizódban szenvedők hatékony kezelésének egyik lehetséges biomarkere lehet, ha magának a terápiának a hatékonyságát kvantitatív módszerekkel mérjük. A VEGF szint változásával kapcsolatos eredményeink összhangban vannak az utóbbi évek szakirodalmában fellelhető adatokkal, melyek szerint a VEGF szerepet játszhat a depresszió patogenezisében, valamint az antidepresszív kezelést kísérő molekuláris elváltozásokban.

**Genetikai asszociáció-analíziseinkben** egyrészt összefüggést kerestünk az általunk vizsgált P2RX7 polimorfizmusok (rs2230912 és rs1653625) mint a depresszió lehetséges rizikófaktorai, valamint az unipoláris major depresszió (MDD) és a bipoláris zavar (BPD) előfordulása között. Eset-kontroll modellt alkalmazva nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes betegcsoportok (MDD, BPD) és a kontroll csoport allél-, illetve genotípus eloszlásában sem a P2RX7 exon polimorfizmusának (rs2230912), sem a feltételezett miRNS kötőhely polimorfizmusának (rs1653625) vonatkozásában. Dimenzionális megközelítési mód alkalmazásával arra kerestük a választ, hogy vajon kimutatható-e összefüggés az általunk vizsgált genetikai markerek és a kérdőívekkel megbecsült depressziós tünetsúlyosság között. Eredményeink szerint az első mintában azok az MDD-s és BPD-s betegek, akik az rs2230912 exon polimorfizmus G-allélját hordozzák, a HADS depresszió és szorongás alsóskáláján szignifikánsan ( $p=0,0004$ ;

$p=0,012$ ) súlyosabb tünetekről számoltak be. A kiterjesztett mintán végzett vizsgálatok eredményei pontosították és részben megerősítették ezt az összefüggést: azok a BPD-s személyek, akik az rs2230912 polimorfizmus G-alléjét hordozták, szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el nemcsak a HADS depresszió ( $p=0,003$ ), de a MADRS tünetbecslő skálán ( $p=0,028$ ) is. Ezek az eredmények alátámasztják azokat a szakirodalmi adatokat, melyek összefüggést találtak a P2RX7 exon polimorfizmusa és a depresszió előfordulása közt, és rámutatnak arra, hogy a dimenzionális modell az eset-kontroll modellnél érzékenyebb eszköz a genetikai asszociáció-vizsgálatokban. A P2RX7 miRNS kötőhely polimorfizmust (rs1653625) kutatócsoportunk elsőként vizsgálta a depresszió vonatkozásában. Ebben az esetben is a dimenzionális modell hozott pozitív eredményeket: szignifikáns összefüggést mutattunk ki a miRNS kötőhely variánsok és a BPD-s betegek HADS vagy MADRS skálával felmért depressziós tünete súlyossága között.

## 9. Összefoglalás

A hangulatzavarok csoportjába sorolt kórképek a leggyakoribb pszichiátriai betegségek közé tartoznak, ugyanakkor a korai diagnózis felállítása problematikus. Többek közt ez is az oka annak, hogy a depresszió biomarkereinek kutatása egyre inkább a figyelem fókuszába kerül. A dolgozatom alapjául szolgáló kutatásokban a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) perifériás szintjének, valamint a P2RX7 gén két polimorfizmusának (rs2230912 és rs1653625) lehetséges biomarker szerepét vizsgáltuk major depressziós epizódban szenvedő betegpopulációban.

A VEGF fehérje mint lehetséges biomarker periférián mért szintjének vizsgálatakor azt találtuk, hogy ezek a szint-értékek nem változtak szignifikáns módon a vizsgált 28 napos kezelési periódus alatt sem a teljes betegcsoportban, sem a *'kezelésre reagálók'* és a *'kezelésre nem-reagálók'* alcsoportjaiban. A hangulatzavarok dimenzionális megközelítését alkalmazva azonban pontosabb összefüggések feltárására is lehetőség nyílt: a kezelés előtt mért VEGF szint szignifikáns előrejelzője volt a 28 napos kezelés végén MADRS-sal becsült depressziós tünetsúlyosságnak, amely így a terápiás válasz egy lehetséges biomarkerévé válhat.

A P2RX7 génvariánsok mint a depresszió potenciális genetikai markereinek vizsgálata eset-kontroll és dimenzionális modellek alkalmazásával történt. Az eset-kontroll elemzések során nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes betegalcsoportok (MDD, BPD), illetve a kontroll csoport P2RX7 exon (rs2230912) és miRNS kötőhely (rs1653625) polimorfizmusainak allél-, illetve genotípus eloszlásában. A dimenzionális modell alkalmazása azonban itt is pozitív eredménnyel járt: szignifikáns összefüggést kaptunk a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912), valamint a depressziós és szorongásos tünetek súlyossága között.

## 10. Summary

Mood disorders are among the most frequent psychiatric disorders, however, their early diagnosis is problematic. For this reason identification of biomarkers for depression has been in the focus of current psychiatric research. Studies establishing the present dissertation explore possible biomarkers of depression measured in patients with current episode of major depression (MDE): the peripheral level of the vascular endothelial growth factor (VEGF), as well as two polymorphisms (rs2230912 and rs1653625) of the P2RX7 (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7) gene.

Investigating the peripheral level of VEGF protein as a possible biomarker no significant change was detectable during the 28 day period of treatment in the total sample or in the responder and non-responder subsamples. Applying a dimensional model of mood disorders, however, allowed a more precise exploration of interrelation between treatment response and the investigated biomarker: VEGF level of day 1 was a significant predictor for symptom severity as measured by the MADRS score on day 28. Based on these results, the baseline level of peripheral VEGF may play an important role as a biomarker of treatment response in patients with mood disorders.

Both case-control and dimensional models were applied for studying individual variants of the P2RX7 gene as potential genetic markers of depression. We tested effect of the P2RX7 exon polymorphism (rs2230912), as well as the microRNA binding polymorphism (rs1653625). Based on case-control analyses, no significant differences of allele or genotype frequencies of the tested P2RX7 polymorphisms were found between patients, their subgroups (MDD, BPD) vs. the control group. Applying the dimensional model, however, resulted in positive findings: a significant association was found between the P2RX7 exon polymorphism (rs2230912) and the symptom severity of depression and anxiety.



## 11. Irodalomjegyzék

- Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, Plenk AM, Lowry MR, Richards RL, Carter C, Frech GC, Stone S, Rowe K, Chau CA, Cortado K, Hunt A, Luce K, O'Neil G, Poarch J, Potter J, Poulsen GH, Saxton H, Bernat-Sestak M, Thompson V, Gutin A, Skolnick MH, Shattuck D, Cannon-Albright L. (2003) Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet*, 73(6), 1271-1281.
- Akiskal HS. Classification, Diagnosis and Boundaries of Bipolar Disorders: A Review. In: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. (Eds.), *Bipolar Disorder*. John Wiley & Sons Ltd., New York, 2002: 1-52.
- Akiskal HS. (2007) The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. *Psychopharmacol Bull*, 40(4), 99-115.
- Akiskal HS. Mood Disorders: Historical Introduction and Conceptual Overview. In: Sadock BJ, Sadock VA. (Eds.), *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009: 1629-1644.
- Akiskal HS. The Scope of Bipolar Disorders. In: Akiskal HS, Tohen M. (Eds.), *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the patient*. John Wiley & Sons Ltd., New York, 2011: 1-8.
- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire, JF. (2003) Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord*, 73(1-2), 49-57.
- Angst J. (2002) Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res*, 57(1), 5-13.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. (2005) Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*, 84(2-3), 149-157.
- APA (American Psychological Association) A DSM-IV-TR diagnosztikai kritériumai. DSM-IV Text Revision – A DSM-IV módosított szövege. Animula Egyesület, Budapest, 2001.

- APA (American Psychological Association) DSM-5 referencia-kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. Oriold és Társai Kiadó és Szolgáltató Kft., Budapest, 2013.
- Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh, AM. (2009) Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195(3), 194-201.
- Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. (2012) Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(1), 1-16.
- Artigas F. (2013) Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther*, 137(1), 119-131.
- Autry AE, Monteggia LM. (2012) Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 64(2), 238-258.
- Backlund L, Lavebratt C, Frisén L, Nikamo P, Hukic Sudic D, Träskman-Bendz L, Landén M, Edman G, Vawter MP, Ösby U, Schalling M. (2012) P2RX7: expression responds to sleep deprivation and associates with rapid cycling in bipolar disorder type 1. *PLoS One*, 7(8), e43057.
- Barden N, Harvey M, Gagné B, Shink E, Tremblay M, Raymond C, Labbé M, Villeneuve A, Rochette D, Bordeleau L, Stadler H, Holsboer F, Müller-Myhsok B. (2006) Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(4), 374-382.
- Barnett JH, Smoller JW. (2009) The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331-343.
- Baron M. (2001) The search for complex disease genes: fault by linkage or fault by association? *Mol Psychiatry*, 6(2), 143-149.
- Baudry A, Mouillet-Richard S, Launay JM, Kellermann O. (2011) New views on antidepressant action. *Curr Opin Neurobiol*, 21(6):858-65.
- Benazzi F. (2006) Various forms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(2), 151-161.
- Benazzi F. (2008) Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Eur Psychiatry*, 23(1), 40-48.

- Bennett MR. (2007) Synaptic P2X7 receptor regenerative-loop hypothesis for depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(7), 563–571.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. (2002) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*, 52(2), 69-77.
- Blacker D. Psychiatric Rating Scales. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (Eds.), *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009: 1032-1059.
- Bondy B. (2002) Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci*, 4(1), 7-20.
- Boor K, Ronai Z, Nemoda Z, Gaszner P, Sasvari-Szekely M, Guttman A, Kalasz H. (2002) Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Curr Med Chem*, 9(8), 793-797.
- Burnstock G. (2006) Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev*, 58(1), 58–86.
- Burnstock G, Krügel U, Abbracchio MP, Illes P. (2011) Purinergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function. *Prog Neurobiol*, 95(2), 229–274.
- Buttenschön HN, Foldager L, Elfving B, Poulsen PH, Uher R, Mors O. (2015) Neurotrophic factors in depression in response to treatment. *J Affect Disord*, 183, 287-94.
- Calvo CF, Fontaine RH, Soueid J, Tammela T, Makinen T, Alfaro-Cervello C, Bonnaud F, Miguez A, Benhaim L, Xu Y, Barallobre MJ, Moutkine I, Lyytikä J, Tatlisumak T, Pytowski B, Zalc B, Richardson W, Kessarar N, Garcia-Verdugo JM, Alitalo K, Eichmann A, Thomas JL. (2011) Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis. *Genes Dev*, 25(8), 831-844.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R. (2011) Life expectancy at birth for people with serious mental

- illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*, 6(5), e19590.
- Chang S, Wen S, Chen D, Jin P. (2009) Small regulatory RNAs in neurodevelopmental disorders. *Hum Mol Genet*, 18(R1), R18-26.
- Chen Y, Dawes PT, Matthey DL. (2012) Polymorphism in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene is associated with serum VEGF-A level and disease activity in rheumatoid arthritis: differential effect of cigarette smoking. *Cytokine*, 58(3), 390-397.
- Chepenik LG, Wang F, Spencer L, Spann M, Kalmar JH, Womer F, Kale Edmiston E, Pittman B, Blumberg HP. (2012) Structure-function associations in hippocampus in bipolar disorder. *Biol Psychol*, 90(1), 18-22.
- Chung C. (2012) New perspectives on glutamate receptor antagonists as antidepressants. *Arch Pharm Res*, 35(4), 573-577.
- Collins AL, Sullivan PF. (2013) Genome-wide association studies in psychiatry: what have we learned? *Br J Psychiatry*, 202(1), 1-4.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, 381(9875), 1371-1379.
- Cowen PJ. (2008) Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci*, 29(9), 433-436.
- Dawn Teare M, Barrett JH. (2005) Genetic linkage studies. *Lancet*, 366(9490), 1036-1044.
- De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. (2010) Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*, 9(8), 628-642.
- Denlinger LC, Fisette PL, Sommer JA, Watters JJ, Prabhu U, Dubyak GR, Proctor RA, Bertics PJ. (2001) Cutting edge: the nucleotide receptor P2X7 contains multiple protein- and lipid-interaction motifs including a potential binding site for bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol*, 167(4), 1871-1876.
- Doherty JL, O'Donovan MC, Owen MJ. (2012) Recent genomic advances in schizophrenia. *Clin Genet*, 81(2), 103-109.
- Dome P, Gonda X, Rihmer Z. (2012a) Effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. *Neuropsychiatry*, 2(5), 429-441.

- Dome P, Halmai Z, Dobos J, Lazary J, Gonda X, Kenessey I, Sallai T, Makkos Z, Faludi G. (2012b) Investigation of circulating endothelial progenitor cells and angiogenic and inflammatory cytokines during recovery from an episode of major depression. *J Affect Disord*, 136(3), 1159-1163.
- Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. (2010) Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(3), 295-342.
- Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I, Tovari J, Timar J, Paku S, Kovacs G, Dome B. (2009) Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*, 14(5), 523-531.
- Dunner DL. (1998) Bipolar disorders in DSM-IV: impact of inclusion of rapid cycling as a course modifier. *Neuropsychopharmacology*, 19(3), 189-193.
- Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. (2008) Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 513-520.
- Erhardt A, Lucae S, Unschuld PG, Ising M, Kern N, Salyakina D, Lieb R, Uhr M, Binder EB, Keck ME, Müller-Myhsok B, Holsboer F. (2007) Association of polymorphisms in P2RX7 and CaMKKb with anxiety disorders. *J Affect Disord*, 101(1-3.), 159-168.
- European Communities, Health and Consumer Protection (2004) Actions against depression. Improving mental health and well-being by combating the adverse health, social and economic consequences of depression. [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_determinants/life\\_style/mental/docs/depression\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/mental/docs/depression_en.pdf)
- Faludi G, Gonda X, Bagdy G, Dome P. (2012) Pharmac- and therapygenetic aspects in the treatment of anxiety disorders beyond the serotonergic system: a brief review. *Neuropsychopharmacol Hung*, 14(4), 221-229.
- Fekete S. A depressziók és a szorongásos betegségek genetikai vonatkozásai. In: Bereczkei T, Hoffman Gy. (szerk.), *Gének, gondolkodás, személyiség. Bevezetés a humán viselkedésgenetikába*. Akadémia Kiadó, Budapest, 2012: 327-341.
- Felten A, Montag C, Markett S, Walter NT, Reuter M. (2011) Genetically determined dopamine availability predicts disposition for depression. *Brain Behav*, 1(2), 109-118.

- Feng WP, Zhang B, Li W, Liu J. Lack of association of P2RX7 gene rs2230912 polymorphism with mood disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 9(2), e88575.
- Fineberg SK, Kosik KS, Davidson BL. (2009) MicroRNAs potentiate neural development. *Neuron*, 64(3), 303-9.
- Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. (2008) A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, 29(6), 683-695.
- Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, Contini P, Ghio M, Colicchio S, De Berardis D, Amore M, Fornaro P, Martino M. (2013) VEGF plasma level variations in duloxetine-treated patients with major depression. *J Affect Disord*, 151(2):590-5.
- Fournier NM, Duman RS. (2012) Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res*, 227(2), 440-449.
- Friedman JN, Hurley RA, Taber KH. (2006) Bipolar disorder: imaging state versus trait. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18(3), 296-301.
- Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Orzechowska A, Berent D, Talarowska M, Bobińska K, Lewiński A, Bieńkiewicz M, Szemraj J. (2013) Vascular endothelial growth factor gene (VEGFA) polymorphisms may serve as prognostic factors for recurrent depressive disorder development. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45, 117-24.
- Gałecki P, Orzechowska A, Berent D, Talarowska M, Bobińska K, Gałecka E, Lewiński A, Maes M, Szemraj J. (2013) Vascular endothelial growth factor receptor 2 gene (KDR) polymorphisms and expression levels in depressive disorder. *J Affect Disord*, 147(1-3), 144-149.
- Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. (2012) Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 73(6), 829-836.
- Gitlin M. (2006) Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 11(3), 227-240.
- Gitlin M, Frye MA. (2012) Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 14(Suppl 2), 51-65.
- Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Bagdy G, Pap D, Molnár E, Laszik A, Lazary J, Sarosi A, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Szekely A, Rihmer Z. (2011) Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. *J Affect Disord*, 132(3), 432-437.

- Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. (2005) Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord*, 87(2-3), 291-297.
- Green EK, Grozeva D, Raybould R, Elvidge G, Macgregor S, Craig I, Farmer A, McGuffin P, Forty L, Jones L, Jones I, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G, Craddock N. (2009) P2RX7: A bipolar and unipolar disorder candidate susceptibility gene? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B(8), 1063-1069.
- Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. (2003) The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*, 64(12), 1465-1475.
- Greene J, Banasr M, Lee B, Warner-Schmidt J, Duman RS. (2009) Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2459-2468.
- Grigoriu-Serbanescu M, Herms S, Mühleisen TW, Georgi A, Diaconu CC, Strohmaier J, Czerski P, Hauser J, Leszczynska-Rodziewicz A, Jamra RA, Babadjanova G, Tiganov A, Krasnov V, Kapiletti S, Neagu AI, Vollmer J, Breuer R, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S, Propping P, Nöthen MM, Cichon S. (2009) Variation in P2RX7 candidate gene (rs2230912) is not associated with bipolar I disorder and unipolar major depression in four European samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B(7), 1017-1021.
- Gu L, Long J, Yan Y, Chen Q, Pan R, Xie X, Mao X, Hu X, Wei B, Su L. (2013) HTR2A-1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: A meta-analysis. *J Neurosci Res*, 91(5), 623-633.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. (2008) Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*, 88(3), 1183-1241.
- Haddley K, Bubb VJ, Breen G, Parades-Esquivel UM, Quinn JP. (2012) Behavioural genetics of the serotonin transporter. *Curr Top Behav Neurosci*, 12, 503-535.
- Hamet P, Tremblay J. (2005) Genetics and genomics of depression. *Metabolism*, 54(5 Suppl 1), 10-15.

- Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. (2008) Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*, 13(11), 993-1000.
- Hamilton M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hansen KF, Obrietan K. (2013) MicroRNA as therapeutic targets for treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 1011-21.
- Hashimoto K. (2010) Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64(4), 341-357.
- Hawton K, van Heeringen K. (2009) Suicide. *Lancet*, 373(9672), 1372-1381.
- Heckers S. (2009) Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep*, 11(4), 332-337.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6), 2621-2624.
- Heine VM, Zareno J, Maslam S, Joëls M, Lucassen PJ. (2005) Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci*, 21(5), 1304-1314.
- Hettema JM. (2010) Genetics of depression. *Focus*, 8(3), 316-322.
- Hirschfeld RM, Weissman MM. Risk factors for major depression and bipolar disorder. In K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle és C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 1017-1025.
- Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IA, Sokero TP, Isometsä ET. (2010) Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry*, 167(7), 801-808.
- Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. (2011) Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*, 132(3), 344-355.
- Huang YF, Yang CH, Huang CC, Tai MH, Hsu KS. (2010) Pharmacological and genetic accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha enhances excitatory



- synaptic transmission in hippocampal neurons through the production of vascular endothelial growth factor. *J Neurosci*, 30(17), 6080-6093.
- Iacoangeli A, Bianchi R, Tiedge H. (2010) Regulatory RNAs in brain function and disorders. *Brain Res*, 1338, 36-47.
- Ibrahim L, Duncan W, Luckenbaugh DA, Yuan P, Machado-Vieira R, Zarate CAJ. (2011) Rapid antidepressant changes with sleep deprivation in major depressive disorder are associated with changes in vascular endothelial growth factor (VEGF): a pilot study. *Brain Res Bull*, 86(1-2), 129-133.
- Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, Nakataki M, Song H, Hokoishi K, Tanabe H, Sano A, Ohmori T. (2007) Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(3), 658-663.
- Isung J, Mobarrez F, Nordström P, Asberg M, Jokinen J. (2012) Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *World J Biol Psychiatry*, 13(6), 468-473.
- Jackson IM. (1998) The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 8(10), 951-956.
- Jensen KP, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, Furneaux HM. (2009) A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Mol Psychiatry*. 14(4):381-9.
- Jin C, Xu W, Yuan J, Wang G, Cheng Z. (2013) Meta-analysis of association between the -1438A/G (rs6311) polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and major depressive disorder. *Neurol Res*, 35(1), 7-14.
- Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. (2003) Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*, 54(3), 248-261.
- Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schweiger U. (2009) Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 353-357.
- Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. (2011) The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 444-454.

- Kato M, Serretti A. (2010) Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 15(5), 473-500.
- Katsuura S, Kamezaki Y, Yamagishi N, Kuwano Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Kawai T, Arisawa K, Rokutan K. (2011) Circulating vascular endothelial growth factor is independently and negatively associated with trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students. *Int J Psychophysiol*, 81(1), 38-43.
- Keers R, Uher R. (2012) Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Curr Psychiatry Rep*, 14(2), 129-137.
- Kempton MJ, Salvador, Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC. (2011) Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 675-690.
- Kessing LV. (2008) Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 192(4), 290-293.
- Khakh BS. (2001) Molecular physiology of P2X receptors and ATP signalling at synapses. *Nat Rev Neurosci*, 2(3), 165-174.
- Kiyohara C, Yoshimasu K. (2010) Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 20(2), 49-58.
- Kodesh A, Goldshtein I, Gelkopf M, Goren I, Chodick G, Shalev V. (2012) Epidemiology and comorbidity of severe mental illnesses in the community: findings from a computerized mental health registry in a large Israeli health organization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 47(11), 1775-1782.
- Kotan Z, Sarandol E, Kirhan E, Özkaya G, Kirli S. (2012) Serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and leptin levels in patients with the diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(2), 65-74.
- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. (2012) Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*, 379(9820), 1045-1055.
- Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. (2013) Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and

- metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*, 18(6), 692-699.
- Lavebratt C, Aberg E, Sjöholm LK, Forsell Y. (2010) Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *J Affect Disord*, 125(1-3), 249-255.
- Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, Bagdy G. (2008) New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiatry*, 64(6), 498-504.
- Lazary J, Viczena V, Dome P, Chase D, Juhasz G, Bagdy G. (2012) Hopelessness, a potential endophenotype for suicidal behavior, is influenced by TPH2 gene variants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36(1), 155-160.
- Lee BH, Kim YK. (2012) Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *J Affect Disord*, 136(1-2), 181-184.
- Lee Y, Lim SW, Kim SY, Chung JW, Kim J, Myung W, Song J, Kim S, Carroll BJ, Kim DK. (2013) Association between the BDNF Val66Met polymorphism and chronicity of depression. *Psychiatry Investig*, 10(1), 56-61.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.
- Li X, Frye MA, Shelton RC. (2012) Review of pharmacological treatment in mood disorders and future directions for drug development. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 77-101.
- Lohoff FW. (2010) Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 12(6), 539-546.
- Lombard J, Doraiswamy PM. (2013) What is the role of pharmacogenetics in clinical psychiatry? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9(1), 1-4.
- López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, van Duijn CM. (2008) Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 13(8), 772-785.
- Lucae S, Salyakina D, Barden N, Harvey M, Gagné B, Labbé M, Binder EB, Uhr M, Paez-Pereda M, Sillaber I, Ising M, Brückl T, Lieb R, Holsboer F, Müller-Myhsok B. (2006) P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion

- channel, is associated with major depressive disorder. *Hum Mol Genet*, 15(16), 2438-2445.
- Mackenzie F, Ruhrberg C. (2012) Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*, 139(8), 1371-1380.
- Martíáñez T, Carrascal M, Lamarca A, Segura M, Durany N, Masgrau R, Abian J, Gella A. (2012) UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics*, 12(1), 145-156.
- McQuillin A, Bass NJ, Choudhury K, Puri V, Kosmin M, Lawrence J, Curtis D, Gurling HM. (2009) Case-control studies show that a non-conservative amino-acid change from a glutamine to arginine in the P2RX7 purinergic receptor protein is associated with both bipolar- and unipolar-affective disorders. *Mol Psychiatry*, 14(6), 614-620.
- Mehta D, Quast C, Fasching PA, Seifert A, Voigt F, Beckmann MW, Faschingbauer F, Burger P, Ekici AB, Kornhuber J, Binder EB, Goecke TW. (2012) The 5-HTTLPR polymorphism modulates the influence on environmental stressors on peripartum depression symptoms. *J Affect Disord*, 136(3), 1192-1197.
- Millan MJ. (2006) Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*, 110(2), 135-370.
- Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, Abate M, Giacomuzzi M, Maina G, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. (2014) Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*, 129(6), 461-6.
- Minelli A, Zanardini R, Abate M, Bortolomasi M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. (2011) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(5), 1322-1325.
- Montgomery SA, Asberg M. (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Morissette J, Villeneuve A, Bordeleau L, Rochette D, Laberge C, Gagné B, Laprise C, Bouchard G, Plante M, Gobeil L, Shink E, Weissenbach J, Barden N. (1999) Genome-wide search for linkage of bipolar affective disorders in a very large

- pedigree derived from a homogeneous population in quebec points to a locus of major effect on chromosome 12q23-q24. *Am J Med Genet*, 88(5), 567-587.
- Mouillet-Richard S, Baudry A, Launay JM, Kellermann O. (2012) MicroRNAs and depression. *Neurobiol Dis*, 46(2), 272-278.
- Murray CJ, Lopez AD. (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9064), 1498-1504.
- Muszbek K, Szekely A, Balogh EM, Molnar M, Rohanszky M, Ruzsa A, Varga K, Szöllosi M, Vadász P. (2006) Validation of the Hungarian translation of hospital anxiety and depression scale. *Qual Life Res*, 15(4), 761-766.
- Nagy G, Ronai Z, Somogyi A, Sasvari-Szekely M, Rahman OA, Mate A, Varga T, Nemoda Z. (2008) P2RX7 Gln460Arg polymorphism is associated with depression among diabetic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(8), 1884-1888.
- Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. (2007) VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol*, 2007(2), 251-275.
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*, 5(1), 32-38.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 106(25), 3143-421.
- Nikolaus S, Hautzel H, Heinzl A, Müller HW. (2012) Key players in major and bipolar depression--a retrospective analysis of in vivo imaging studies. *Behav Brain Res*, 232(2), 358-390.
- Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Vamos EP, Zoller R, Keszei A, Mucsi I. (2010) Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. *Psychosom Med*, 72(6), 527-534.

- Nowacka MM, Obuchowicz E. (2012) Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides*, 46(1), 1-10.
- Nusslock R, Frank E. (2011) Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disord*, 13(7-8), 587-603.
- O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. (2012) Little things on which happiness depends: microRNAs as novel therapeutic targets for the treatment of anxiety and depression. *Mol Psychiatry*, 17(4), 359-376.
- O'Leary OF, Castrén E. Neurotrophic factors and antidepressant action: Recent advances. In: Cryan JF, Leonard BE. (Eds.), *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy; Modern Trends in Pharmacopsychiatry*. Karger, Basel, 2010: 199–223.
- Oquendo MA, Barrera A, Ellis SP, Li S, Burke AK, Grunebaum M, Endicott J, Mann JJ. (2004) Instability of symptoms in recurrent major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 161(2), 255-261.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. (2001) Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, 58(9), 844-850.
- Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. (2007) Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis*, 38(3), 258-268.
- Paykel ES. (2008) Basic concepts of depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(3), 279-289.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. (2006) Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 163(2), 217-224.
- Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, Lester D, Girardi P, Tatarelli R. (2009) Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*, 9(1), 109-136.
- Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. (2012) Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(4), 239-258.
- Price JL, Drevets WC. (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.

- Purebl G, Kovács M. A depressziós tünetegyüttes kapcsolata a testi betegségekkel, hatása az életminőségre. In: Kopp M, Kovács M. (szerk.), A magyar népesség életminősége az ezredfordulón. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2006: 420-429.
- Radloff LS. (1977) The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measures*, 1, 385-401.
- Rahman OA. (2013) A depresszió és a diabétesz mellitusz molekuláris vonatkozásai. Szakdolgozat Type, Semmelweis Egyetem.
- Rahman OA, Sasvari-Szekely M, Szekely A, Faludi G, Guttman A, Nemoda Z. (2010) Analysis of a polymorphic microRNA target site in the purinergic receptor P2RX7 gene. *Electrophoresis*, 31(11), 1790-1795.
- Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA. (Eds.), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009: 1645-1653.
- Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. (2009) Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*, 60(2), 147-156.
- Rózsa S, Nagybányai Nagy O, Oláh A. A pszichológiai mérés alapjai. Elmélet, módszer és gyakorlati alkalmazás. Bölcsész konzorcium, HEFOP Iroda, Budapest, 2006.
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. (2007) Mood is directly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 12, 331–359.
- Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. (2009) Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev*, 89(2), 607-648.
- Sadek AR, Knight GE, Burnstock G. (2011) Electroconvulsive therapy: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Purinergic Signal*, 7(4), 447-452.
- Sahay A, Hen R. (2007) Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*, 10(9), 1110-1115.
- Saricicek A, Esterlis I, Maloney KH, Mineur YS, Ruf BM, Muralidharan A, Chen JI, Cosgrove KP, Kerestes R, Ghose S, Tamminga CA, Pittman B, Bois F, Tamagnan G, Seibyl J, Picciotto MR, Staley JK, Bhagwagar Z. (2012)

- Persistent  $\beta(2)^*$ -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 169(8), 851-859.
- Sarosi A, Gonda X, Balogh G, Domotor E, Szekely A, Hejjas K, Sasvari-Szekely M, Faludi G. (2008) Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(7), 1667-1672.
- Schüle C, Baghai TC, Eser D, Rupprecht R. (2009) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. *Expert Rev Neurother*, 9(7), 1005-1019.
- Sears C, Markie D, Olds R, Fitches A. (2011) Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Bipolar Disord*, 13(7-8), 630-637.
- Serretti A, Chiesa A, Porcelli S, Han C, Patkar AA, Lee SJ, Park MH, Pae CU. (2011) Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 189(1), 26-32.
- Serretti A, Drago A, De Ronchi D. (2007) HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Curr Med Chem*, 14(19), 2053-2069.
- Serretti A, Mandelli L. (2008) The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry*, 13(8), 742-771.
- Shafer AB. (2006) Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol*, 62(1), 123-146.
- Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. (2004) A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*, 16(4), 260-283.
- Shink E, Morissette J, Sherrington R, Barden N. (2005) A genome-wide scan points to a susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 12. *Mol Psychiatry*, 10(6), 545-552.
- Simon A. A Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála. In: Mérei F, Szakács F. (szerk.), *Pszichodiagnosztikai Vademecum I*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1988: 180-184.



- Skaper SD, Debetto P, Giusti P. (2010) The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. *FASEB Journal*, 24, 337-345.
- Sluyter R, Stokes L. (2011) Significance of P2X7 receptor variants to human health and disease. *Recent Pat DNA Gene Seq*, 5(1), 41-54.
- Sluyter R, Stokes L, Fuller SJ, Skarratt KK, Gu BJ, Wiley JS. (2010) Functional significance of P2RX7 polymorphisms associated with affective mood disorders. *J Psychiatr Res*, 44(15), 1116-1117.
- Smarr KL, Keefer AL. (2011) Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63(Suppl 11), S454-466.
- Snaith RP. (2003) The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*, 1, 29.
- Snaith RP, Harrop F M, Newby DA, Teale C. (1986) Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry*, 1986(148), 599-601.
- Soronen P, Mantere O, Melartin T, Suominen K, Vuorilehto M, Rytsälä H. (2011) P2RX7 gene is associated consistently with mood disorders and predicts clinical outcome in three clinical cohorts. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156B(4), 435-447.
- Sperlgh B, Vizi ES, Wirkner K, Illes P. (2006) P2X7 receptors in the nervous system. *Prog Neurobiol*, 78(6), 327-346.
- Sperlgh B, Csolle C, Ando RD, Goloncser F, Kittel A, Baranyi M. (2012) The role of purinergic signaling in depressive disorders. *Neuropsychopharmacol Hung*. 14(4):231-8.
- Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press, New York, 2008.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. (2012) Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*, 13(8), 537-551.
- Sun R, Li N, Li T. (2012) VEGF regulates antidepressant effects of lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(6), 424-430.

- Szádóczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. (1998) The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*, 50(2-3), 153-162.
- Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. (2010) Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transms*, 117(9), 1119-1122.
- Tal TL, Tanguay RL. (2012) Non-coding RNAs--novel targets in neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 33(3), 530-544.
- Thakker-Varia S, Alder J. (2009) Neuropeptides in depression: role of VGF. *Behav Brain Res*, 197(2), 262-278.
- Thase ME. Mood disorders: Neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA. (Eds.), *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009: 1664-1674.
- Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. (2003) Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci*, 4(1), 13-25.
- Tölgyes T. (2003) A felnőttkori depresszió. *Hippocrates*, 5(6), 379-382.
- Tömböl Z, Szabó P, Rácz K, Tulassay Z, Igaz P. (2007) A mikro-RNS-ek jelentősége daganatos betegségekben. *Orv Hetil*, 148(24), 1135-1141.
- Tringer L. *A pszichiátria tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005.
- Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ, Chen TJ, Chen ML, Hou SJ, Yen FC, Yu YW. (2009) Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene and antidepressant treatment response in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 169(2), 113-117.
- Unschuld PG, Ising M, Erhardt A, Lucae S, Kohli M, Kloiber S, Salyakina D, Thoeringer CK, Kern N, Lieb R, Uhr M, Binder EB, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Keck ME. (2008) Polymorphisms in the galanin gene are associated with symptom-severity in female patients suffering from panic disorder. *J Affect Disord*, 105(1-3), 177-184.
- Varga G, Szekely A, Antal P, Sarkozy P, Nemoda Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M. (2012) Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 159B(3), 281-288.

- Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, Nielsen MG, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. (2009) VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(1), 146-149.
- Viikki M, Anttila S, Kampman O, Illi A, Huuhka M, Setälä-Soikkeli E, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E. (2010) Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. *Neurosci Lett*, 477(3), 105-108.
- Viikki M, Kampman O, Anttila S, Illi A, Setälä-Soikkeli E, Huuhka M, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E. (2011) P2RX7 polymorphisms Gln460Arg and His155Tyr are not associated with major depressive disorder or remission after SSRI or ECT. *Neurosci Lett*, 493(3), 127-130.
- Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. (2012) Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*, 90(1), 7-24.
- Volonté C, Apolloni S, Skaper SD, Burnstock G. (2012) P2X7 receptors: channels, pores and more. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11(6), 705-721.
- Warner-Schmidt JL, Duman RS. (2008) VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Curr Opin Pharmacol*, 8(1), 14-19.
- Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. (2011) Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 23(1), 40-47.
- Weizman S, Gonda X, Dome P, Faludi G. (2012) Pharmacogenetics of antidepressive drugs: a way towards personalized treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Hung*, 14(2), 87-101.
- Wiley JS, Sluyter R, Gu BJ, Stokes L, Fuller SJ. (2011) The human P2X7 receptor and its role in innate immunity. *Tissue Antigens*, 78, 321-332.
- Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P. (2008) Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*, 9(3), 169-181.
- Zigmond AS, Snaith RP. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370.
- Zung WW. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63-70.

## 12. Saját publikációk jegyzéke

### 12.1 A dolgozat alapját képező közlemények

**Halmi Z**, Dome P, Vereczkei A, Rahman OA, Szekely A, Gonda X, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2013) Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord* 150(1):104-9. (IF.: 3.705)

**Halmi Z**, Dome P, Dobos J, Gonda X, Szekely A, Sasvari-Szekely M, Faludi G, Lazary J. (2013) Peripheral vascular endothelial growth factor level is associated with antidepressant treatment response: Results of a preliminary study. *J Affect Disord*, 144(3):269-73. (IF.: 3.705)

Hejjas K, Szekely A, Domotor E, **Halmi Z**, Balogh G, Schilling B, Sarosi A, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2009) Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: A dimensional approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B:295–9. (IF.: 3.932)

### 12.2 A dolgozathoz szorosan nem kapcsolódó közlemények

Kotyuk E, Nemeth N, **Halmi Z**, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Szekely A. (2013) A hangulati dimenziók és a glia-eredetű növekedési faktort kódoló gén polimorfizmusainak összefüggése depresszióval diagnosztizált mintán. *Neuropsychopharmacol Hung*, 15(2):63-72.

Dome P, **Halmi Z**, Dobos J, Lazary J, Gonda X, Kenessey I, Sallai T, Makkos Z, Faludi G. (2012) Investigation of circulating endothelial progenitor cells and angiogenic and inflammatory cytokines during recovery from an episode of major depression. *J Affect Disord*, 136(3):1159-63. (IF.: 3.295)

Szekely A, Kovacs-Nagy R, Bányai É, Gósi-Greguss A, Varga K, **Halmi Z**, Ronai Z, Sasvari-Szekely M. (2010) Association between hypnotizability and the catechol-o-methyltransferase (COMT) polymorphism. *Int J Clin Exp Hypn*, 58(3): 301-15. (IF.: 1.842)

**Halmi Z**, Dömötör E, Balogh G, Sárosi A, Faludi G, Székely A. (2008) Egy új hangulati kérdőív validálása egészséges mintán. *Neuropsychopharmacol Hung*, 10(3): 151-157.

### **13. Köszönetnyilvánítás**

Köszönettel tartozom dr. Bereczki Dániel professzor úrnak, a Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola vezetőjének és dr. Faludi Gábor professzor úrnak, a Biológiai Pszichiátriai program vezetőjének, hogy a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola keretei között végezhettem munkámat.

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, dr. Veres-Székely Annának, hogy tudományos téren oly régóta egyengeti az utamat, köszönöm szakmai támogatását és lelkesítő szavait, amelyek nélkül nem érhettem volna el a tudományos kutatással kapcsolatos céljaimat.

Köszönettel tartozom dr. Döme Péter kollégámnak az inspiráló szakmai beszélgetésekért, az útmutatásokért és kritikai megjegyzéseiért, amelyek hozzásegítettek a dolgozat pszichiátriai témájában való elmélyülésben.

Szeretném megköszönni dr. Lazáry Juditnak a VEGF-cikk írásában nyújtott értékes segítségét, valamint gondos és alapos házi opponensi véleményét, amelynek szempontjait a dolgozat végső formájának elkészítésekor felhasználtam.

Köszönöm továbbá dr. Sallai Tímeának, hogy osztályos munkája mellett a betegbevonás kezdeti szakaszában segítségemre volt, valamint köszönettel tartozom dr. Gonda Xéniának az adatfelvétellel kapcsolatos adminisztrációs segítségéért.

Szeretném megköszönni Sasvári Mária professzorasszonynak, a Molekuláris Genetikai Laboratórium vezetőjének, valamint munkacsoportjának a genetikai méréseket, és hogy a szükséges adatokat az asszociáció-vizsgálatok céljaira a rendelkezésemre bocsátották. Köszönettel tartozom dr. Nemoda Zsófiának a publikációk megírása kapcsán felém áradó türelméért és megértéséért, valamint fáradhatatlan ösztönzéséért.

Szeretném megköszönni dr. Dobos Judit munkáját, aki az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztályán a VEGF plazmaszint méréseit elvégezte.

Továbbá szeretném megköszönni a pszichogenetikai labor PhD-hallgatóinak, Katonai E. Rózsának és Kótyuk Eszternek a több éve tartó lelkes csapatmunkát, valamint a dolgozattal kapcsolatos értékes statisztikai és módszertani javaslatokat.

Külön köszönettel tartozom szüleimnek és bátyámnak türelmükért és odaadó támogatásukért, hogy nyugodt háttérrel biztosítottak e számomra oly fontos munka megírásához.

Végül, de nem utolsósorban pedig hálásan köszönöm a vizsgálatban résztvevők segítségét és türelmét!

A dolgozatomban felhasznált genetikai és fenotípusos adatokat az OTKA CK80289 projekt keretében gyűjtöttük.

**Táblázatok jegyzéke**

<b>1. táblázat:</b> Élettartam prevalencia uni- és bipoláris zavarban szenvedőknél reprezentatív vizsgálatok adatai alapján.....	20
<b>2. táblázat:</b> Az elemzésekben használt alminták legfontosabb jellemzői.....	51
<b>3. táblázat:</b> A HADS szorongás és depresszió alskálákon elért átlagértékek az első vizsgálatban.....	58
<b>4. táblázat:</b> A HADS szorongás és depresszió alskálákon elért átlagértékek a kiterjesztett mintán.....	59
<b>5. táblázat:</b> A P2RX7 gén rs2230912 polimorfizmusára mért genotípus-gyakoriság értékek összehasonlítása a Hardy-Weinberg egyensúly alapján várt gyakoriság értékekkel az első mintában.....	60
<b>6. táblázat:</b> Az rs2230912 és rs1653625 polimorfizmusok mért genotípus-gyakoriság értékek összehasonlítása a Hardy-Weinberg egyensúlya alapján várt gyakoriság értékekkel a kiterjesztett minta kontroll és betegcsoportjaiban.....	60
<b>7. táblázat:</b> A MADRS átlagpontszámok és a VEGF szint alakulása a teljes mintában a kezelés előtt ( $V_1$ ) és a kezelés után ( $V_2$ ).....	61
<b>8. táblázat:</b> A vizsgálatban résztvevő alcsoportok klinikai jellemzői, illetve azok statisztikai összehasonlítása.....	62
<b>9. táblázat:</b> A vizsgálatban résztvevő alcsoportok gyógyszerelése a kezelés előtt ( $V_1$ ) és után ( $V_2$ ).....	63
<b>10. táblázat:</b> A MADRS átlagpontszámok és a VEGF szint a ' <i>kezelésre reagálók</i> ' és a ' <i>kezelésre nem-reagálók</i> ' alcsoportjaiban a kezelés előtt ( $V_1$ ) és a kezelés után ( $V_2$ ).....	64
<b>11. táblázat:</b> A MADRS pontszámok és a plazma VEGF-szintek összefüggéseinek lineáris regresszió elemzése.....	65
<b>12. táblázat:</b> A P2RX7 gén exon polimorfizmusának (rs2230912) eset-kontroll vizsgálata az első mintán.....	66
<b>13. táblázat:</b> A P2RX7 gén miRNS polimorfizmusának (rs1653625) és exon polimorfizmusának (rs2230912) eset-kontroll vizsgálata a kiterjesztett mintán.....	67

<b>14. táblázat:</b> A HADS kérdőív alszkálái és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) asszociáció vizsgálata.....	69
<b>15. táblázat:</b> A P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) G rizikó alléljának hatása a szorongásos és depressziós tünete súlyosságára.....	70
<b>16. táblázat:</b> A HADS alszkála értékek és a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) asszociáció analízise a betegcsoportokban.....	72
<b>17. táblázat:</b> A P2RX7 exon polimorfizmus (rs223012) G rizikó alléljának hatása a szorongásos és depressziós tünete súlyosságára az egyes betegcsoportokban.....	73
<b>18. táblázat:</b> A HADS és a MADRS pontszámok asszociációja a P2RX7 gén exon polimorfizmusával (rs2230912) a kiterjesztett mintán.....	77
<b>19. táblázat:</b> A HADS-d-vel és a MADRS-sal mért depresszió pontszámok alakulása a P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) összevont genotípus-csoportjaiban.....	78
<b>20. táblázat:</b> A depresszió skálák és a P2RX7 mikroRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625) asszociáció analízise a betegcsoportokban.....	80
<b>21. táblázat:</b> A depresszió skálák és a P2RX7 mikroRNS kötőhely polimorfizmus (rs1653625) asszociáció analízise a betegcsoportokban összevont genotípus kategóriákat használva.....	81
<b>22. táblázat:</b> A P2RX7 exon polimorfizmus (rs2230912) és a hangulatzavarok asszociáció vizsgálatának szakirodalmi eredményei.....	89