

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) mint potenciális biomarker major depresszióval összefüggésben

ELEMÉRY MÓNKA^{1,2}, KISS SZILVIA^{1,2}, GONDA XÉNIA¹, DÖME PÉTER¹ ÉS LAZÁRY JUDIT¹

¹ Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

² Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, Semmelweis Egyetem, Budapest

Bevezetés: A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) idegszöveti fejlődésében, regenerációban betöltött szerepe az elmúlt évtizedben került felismerésre. Számos experimentális adat utal arra, hogy a VEGF jelátviteli útvonalnak az antidepresszív gyógyszerek hatásmechanizmusában meghatározó közvetítő funkciója van, károsodása esetén felmerül a kezelésre adott válasz hiánya. Saját vizsgálatunkban perifériás vér VEGF szintjét mértük 4 hetes antidepresszívummal történő kezelés előtt és után major depressziós zavarban szenvedő betegek körében és összehasonlítást végeztünk a kezelésre megfelelő (responderek) és elégtelen mértékben választ adó (non-responderek) betegek VEGF szintjeit tekintve. **Módszerek:** A vizsgálatba 34 major depressziós zavarban szenvedő beteget vontunk be. A depressziós tüneteket a Montgomery-Asberg Depresszió Skálával követtük. A VEGF szintet a perifériás vér plazmájából ELISA módszerrel vizsgáltuk. Az összehasonlítások elvégzéséhez lineáris regressziót vagy Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. **Eredmények:** A baseline VEGF szint szignifikánsan magasabb volt a non-responder csoportban a responderekhez képest ($p=0.017$). Az első vizit idején mért VEGF koncentráció a második vizitnél mért MADRS pontszámmal összefüggést mutatott regressziós modellben ($p=0.03$). A kezelés utáni MADRS pontszámmal a második VEGF szint szintén összefüggést mutatott ($p=0.02$). Eredményeink szerint a non-responder populációban mért 51 pg/ml-rel magasabb VEGF szint az első vizitkor 2,75-szörös rizikót jelentett a terápiás válasz elmaradását illetően. **Konklúzió:** Eredményeink megerősítik azokat a feltevéseket, mely szerint a VEGF rendszer potenciális szerepet tölt be a major depresszió patomechanizmusában. Adataink arra utalnak, hogy a magasabb perifériás VEGF szint a gyógyszeres kezelésre adott válasz elmaradásának prediktora lehet major depressziós zavar esetén, ezáltal a terápiarezisztens depresszió biomarkere lehet.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2017; 19(4): 183–188)

Kulcsszavak: biomarker, depresszió, VEGF, hangulatzavar, terápiarezisztens depresszió, növekedési faktor

BEVEZETÉS

A major depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai megbetegedés, a WHO szerint kb. 300 millió embert érint világszerte. A betegség klinikai szempontból heterogén és etiológiáját tekintve multifaktoriális. Intenzív kutatások tárgya kialakulásának molekuláris hátterének feltárása, ugyanakkor napjainkban sem ismert minden részlet pontosan a patomechanizmus vonatkozásában.

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) egy 232 aminosavból álló jelátviteli fehérje. Először a kapilláris érfal permeabilitásnövekedését fokozó hatását fedezték fel 1983-ban, majd 1997-ben izolálták a fehérjét és felismerték az angiogenezisre gyakorolt mitogén hatását, ennek nyomán kapta jelenleg is használatos nevét (Ferrara and Davis-Smyth, 1997). Élettani jelentőségét bizonyította, hogy a VEGF knockout egerek az embrionális fejlődés 10. napja körül elhaltak még akkor is, ha csak egy allélt ütöt-

tek ki. A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor 1 vagy 2 (VEGFR1, VEGFR2) génjét érintő KO egerek esetében ez még korábban következett be, a fejlődés 8. – 9. napját már nem éltek túl (Robinson and Stringer, 2001).

A 2000-es évek közepétől növekvő figyelmet kapott a VEGF az idegszövet fejlődésében, illetve regenerációjában betöltött szerepe miatt. Azóta az idegrendszerben kifejtett pleiotrop funkciójáról egyre több adat gyűlt össze, és az elmúlt években számos közlemény született, ami a depresszióval összefüggésben tárgyalta. A VEGF növeli a vér-agy gát permeabilitását (Rigau et al., 2007), segíti a neurogenezist és a neuronproliferációt a felnőtt hippokampuszban (Udo et al., 2008), szerepet játszik a szinaptikus neurotransmisszióban, illetve a hippokampusz-függő tanulási- és memóriafolyamatokban kulcsfontosságú szinaptikus plaszticitás fenntartásában (Cao et al., 2004). Rágcsálómodellben szorongásoldó és hangulatjavító hatást is leírtak.

A depresszió neurotrop hipotézise (Duman et al., 1997) a major depressziós zavart – legalább is részben – a neurális plaszticitást lehetővé tevő folyamatok rendellenességével magyarázta. Az újabb adatok arra utaltak, hogy a VEGF által szabályozott jelátviteli út megváltozik krónikus stressz hatására vagy depressziós állapotban. Az elmélet szerint a neurogenezis ez esetben zavart szenved és csökken a neurotrop faktorok mennyisége, illetve kimerül azok hatása, ami strukturális és funkcionális károsodáshoz vezethet és a depresszió progresszióját okozhatja. (Bergstrom et al., 2008).

Ma már bizonyított tény, hogy felnőtt agyban is zajlik idegfejlődés. Ez a komplex folyamat dinamikus szabályozás eredménye. Rágcsálóknál a hippokampális neurogenezist stimulálja a környezet ingergazdagsága és a mozgás, ugyanakkor a krónikus stressz ezzel ellentétes hatású. Fény derült arra is, hogy amennyiben irradiáció hatására leáll a neurogenezis, az szignifikánsan befolyásolja a félelemhez és depresszióhoz társuló viselkedést (Saxe et al., 2006). Figyelemreméltó az a megfigyelés is, hogy a neurogenezis az egyik legreprodukálhatóbb és konzisztens hatása az antidepresszívumoknak, így a fókuszába került a gyógyszerfejlesztési kutatásoknak is (Malberg and Schechter, 2005). A VEGF fontos funkciót tölt be a hippokampusz neurovaszkuláris rendszerében. A hippokampusz szubgranuláris zónájában (SGZ) zajló sejtproliferáció és annak a vaszkuláris rendszerrel való kapcsolata alapvető jelentőséggel bír. Az osztódó neurális progenitor elemek sűrű csoportokban kapcsolódnak a vaszkuláris hálózathoz. Kimutatták,

hogy hozzávetőleg egyharmada az osztódó sejteknek az endotél sejtekre (ES) jellemző immunpozitivitást mutat. Ezt a speciális, összefonódó kapcsolódást vaszkuláris fészeknek (vascular niche) nevezik (Palmer et al., 2000). Kimutatták, hogy az Flk-1 receptoron keresztül megvalósuló VEGF hatás növeli a neurális proliferációt (Wada et al., 2006), és serkenti az érett agyban a neurogenezist in vitro és in vivo körülmények között is (Jin et al., 2002). A kapcsolat az ES-k és a neuronális prekurzorok közt kölcsönös és dinamikus. Az in vitro vizsgálatok azt sugallják, hogy a VEGF-nek egyfajta közvetítő funkciója lehet a két hálózat közti kommunikációban. Rágcsálóknál végzett vizsgálatok során a hippokampuszban a VEGF expresszió markáns növekedését írták le elektrokonvulzív kezelést követően (Altar et al., 2004; Newton et al., 2003), később kémiai antidepresszívumok esetében (SSRI, SNRI) is hasonló hatást találtak (Nibuya et al., 1995).

Saját vizsgálatunkban a perifériás plazma VEGF szint változását mértük kezelés előtt és után major depressziós zavarban szenvedő betegek körében.

MÓDSZEREK

Vizsgálati alanyok

A vizsgálatba 34 major depresszióban szenvedő beteg (9 férfi és 25 nő, átlag életkor=44.6±12.6) került bevonásra osztályunkról. A betegek major depressziós zavar vagy bipoláris depressziós zavar miatt kerültek felvételre, a diagnózist a DSM-IV kritériumok alapján állították fel pszichiáter szakorvosok. Szigorú kizárási kritériumok alapján kerültek kiválasztásra a betegek tekintettel a VEGF szintet meghatározó számos egyéb kóros állapotra (Halmai et al., 2013). Azok a betegek, akik a beválasztás idején gyógyszert szedtek, nem kerültek kizárára.

A depressziós tünetek változásának követése céljából a Montgomery-Åsberg Depresszió Skálát (MADRS) alkalmaztuk. A vizsgálatba csak azok a betegek kerültek bevonásra, akik az első viziten (V1) legalább 20 pontot értek el a MADRS skálán. A beválasztást követően a betegek az aktuális klinikai ajánlásoknak megfelelő gyógyszeres terápiában részesültek. Az első és a második vizit között átlagosan 28.4±2.2. nap telt el. A terápiára adott válasz megítélése céljából azokat, akik a második vizit idején (V2) 18 pont feletti értéket értek el, non-respondereknek tekintettük.

A vizsgálatot az Orvosi Etikai Bizottság hagyta jóvá. Minden résztvevő írásos nyilatkozatát adta a kutatásban való önkéntes közreműködéshez.

1. táblázat A kezelés előtt és után mért plazma VEGF szint és a MADRS pontszám alakulása a responderek és non-responderok alcsoportjában

	Responder (n=20)	Non-responder (n=14)	Responder vs. non-responder (p)
MADRS pontszám	Átlag ± S.E.	Átlag ± S.E.	
V1	34.4 ± 1.6	37.6 ± 1.7	0.11
V2	7.1 ± 1.0	25.2 ± 1.7	<0.0001
V1 vs. V2 (p)	<0.0001	<0.0001	
Plazma VEGF szint	Átlag ± S.E.	Átlag ± S.E.	
V1 (pg/ml)	55.1 ± 9.3	106.1 ± 20.0	0.017
V2 (pg/ml)	66.0 ± 11.1	110.8 ± 20.5	0.071
V1 vs. V2 (p)	0.14	0.83	

Perifériás vér VEGF szint mérése

A VEGF szint méréséhez vénás vérmintát gyűjtöttünk a betegektől az első és a második vizit alkalmával, majd -80°C -os hűtőben tároltuk a mérés idejéig. A VEGF koncentrációt ELISA módszerrel határoztuk meg a kit-hez tartozó használati utasításnak megfelelően (Quantikine® human VEGF immunoassay, R&D Systems). A minták értékeléséhez Multiskan EX Microplate Photometert és Ascent Software-t használtunk. A méréseket dupla mintán végeztük, majd a standard görbék kerültek összehasonlításra.

Statisztikai módszerek

A minta normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén t-tesztet, ellenkező esetben Wilcoxon Signed-Rank tesztet vagy Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. Kategorialis változók összehasonlítását Fischer's exact teszttel végeztük. Folytonos változók vizsgálatához lineáris regressziós modellt használtunk. Az eredményeket $p < 0.5$ esetén szignifikánsnak, $p < 0.1$ esetén trendszerűen szignifikánsnak tekintettük. A statisztikai számításokat SPSS 17.0 program segítségével végeztük.

EREDMÉNYEK

A MADRS pontszám a második vizit idejére szignifikánsan csökkent a teljes mintában ($p < 0.0001$) és a betegek 20%-a bizonyult respondernek (58.8%). A baseline MADRS pontszám nem különbözött szignifikánsan a responderek és non-responderok között ($p = 0.11$).

A teljes mintában a plazma VEGF szint nem mutatott összefüggést sem a nemmel, sem az életkorral ($p = 0.67$; $p = 0.34$ és $p = 0.26$; $p = 0.23$). Az első vizit idején mért átlag VEGF szint nem különbözött szignifikán-

san a második vizit idején mért szinttől sem a teljes mintában ($p = 0.18$), sem a responderok ($p = 0.14$), sem a non-responderok alcsoportjában ($p = 0.83$). Ugyanakkor a baseline VEGF szint szignifikánsan magasabb volt a non-responder csoportban a responderkéhez képest ($p = 0.017$), és ez a különbség trendszerűen megfigyelhető volt a második vizit idején is ($p = 0.071$; 1. táblázat).

Regressziós modell alkalmazásával tovább elemeztük a VEGF szint és a depresszió pontszám kapcsolatát és azt találtuk, hogy a baseline MADRS pontszám és a baseline VEGF szint nem mutatott összefüggést ($p = 0.33$). Ugyanakkor az első vizit idején mért VEGF koncentráció a második vizitnél mért MADRS pontszám prediktorának tekinthető ($p = 0.03$). A kezelés utáni MADRS pontszámmal a második VEGF szint szintén összefüggést mutatott ($p = 0.02$). A kiinduláskor mért VEGF szint predikciós hatása bináris logisztikus regresszió modellben is szignifikánsnak bizonyult a nem reagálók szempontjából ($p = 0.04$). Eredményeink szerint 1 pg/ml VEGF koncentráció 1.02-szeres rizikót jelent arra vonatkozóan, hogy az egyén non-respondernek bizonyul a 4 hetes kezelést követően, így a mintánkban a 51 pg/ml-rel magasabb VEGF szint az első vizitkor 2,75-szörös rizikót jelent a terápiás válasz elmaradását illetően.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy magas kiindulási plazma VEGF szinttel rendelkező betegek hajlamosabbak elégtelen terápiás válaszra major depressziós epizód esetén. A korábbi adatok a perifériás VEGF szint és a kezelésre adott válasz összefüggésével kapcsolatban meglehetősen ellentmondásosak az irodalomban. 2015-ig több mint 12 vizsgálatot közöltek, 2013-ban pedig egy review született az eredmények áttekintése alapján (Clark-Raymond and Halaris,

2013). Az eredmények megoszlanak; három vizsgálatban találtak szignifikánsan magasabb VEGF szintet a depresszióban szenvedő csoportban a kontrollhoz képest (Elfving et al., 2014; Kahl et al., 2009; Lee and Kim, 2012), ugyanakkor négy másik tanulmányban ezt nem sikerült igazolni (Buttenschon et al., 2015; Dome et al., 2009; Kotan et al., 2012; Ventriglia et al., 2009).

Saját vizsgálatunkban magasabb baseline VEGF szint a non-responderekre volt jellemző, mely eredmény valamelyest ellentmond a korábbi experimentális adatoknak. Állatmodellben az agyi VEGF-nek direkt antidepresszív hatását igazolták; az antidepresszív szerek hatékonyságát a VEGF növeli az MDR transzporterén keresztül; az antidepresszívumok viselkedésre gyakorolt terápiás hatásához a VEGF jelátviteli útvonal épsége szükséges. Az ellentmondónak tűnő összefüggésre több lehetséges magyarázat is adható. Mint ismeretes, a VEGF nem képes átjutni a vér-agy-gáton, ezért a periférián mért VEGF szint nem tükrözi direkt módon az agyi viszonyokat (Fournier and Duman, 2012; Minelli et al., 2011; Ruiz de Almodovar et al., 2009). Emellett fontos szempont, hogy a VEGF jelátviteli útvonal igen komplex regulációs rendszer szabályozása alatt áll, ezért szintjének változása hátterében bonyolult és különböző jellegű folyamatok is állhatnak. Lehetséges például, hogy egyes esetekben genetikailag meghatározott jelleggel eleve permanensen intenzívebb a VEGF expresszió, ami miatt a VEGF receptorok downregulációja következik be. Korábbi vizsgálatban igazolták, hogy a VEGF-Flk-1 receptor szignalizációs út blokkolása az antidepresszívumok inaktivitásához vezet (Greene et al., 2009). A vizsgálatunkban azonosított non-responderek esetében tehát elképzelhető, hogy a tartósan magas VEGF szinttel kapcsolatban álló downregulálódott receptorok felelősek a terápiás hatás elmaradásáért. Hasonló módon további lehetőség a jelátviteli útvonal zavarának magyarázatára hibás receptor fehérje expressziója kóros mutáció esetén. Ebben az esetben a gyenge jel-visszacsatolással szintén magyarázható a magas VEGF szint is. Ezen kívül a VEGF expressziójának szabályozásában a cAMP-CREB kaskád is jelentős szerepet játszik (Lee et al., 2009), ezért bármely károsodása ennek a mechanizmusnak is szerepet játszhat az elégtelen hatás kialakulásában.

Eredményeink interpretációját korlátozza néhány szuboptimális vizsgálati körülmény. Az egyik, hogy a non-responderek között nemcsak gyógyszer-naív, hanem gyógyszert (antidepresszívum, hangulatstabilizáló, antipszichotikum) szedő beteg is előfordult. Mivel ezeknek a gyógyszereknek a VEGF szintre

gyakorolt hatását nem ismerjük, nem tudjuk kizárni ennek a torzító hatását a vizsgálati eredményre vonatkozóan. Ugyanakkor, ha ezeknek a gyógyszereknek a hatására emelkedett volna a VEGF szint a non-responderekben, akkor a responderekben a kezelés végére várhatóan emelkedett szintet kellett volna találnunk. Ez azonban nem igazolódott, tehát az emelkedett VEGF szint a kiindulási állapotban valószínűleg nem a gyógyszerhatással áll összefüggésben.

A másik korlátozó tényező az alacsony elemszám, azonban a mintára számolt effect size (Cohen's $d=0,85$; Cohen's $r=0,39$) megfelelőnek bizonyult ahhoz, hogy az eredmények értékelhetők és közölhetők legyenek.

Összefoglalásul, eredményeink szerint a perifériás VEGF potenciális biomarkere lehet a major depresszió gyógyszeres kezelésére adott válasznak. További vizsgálatok szükségesek a prediktív érték megerősítésére, validálására klinikai teszt kidolgozása céljából. Emellett a VEGF jelátviteli útvonal szerepének pontosabb megértése a major depresszió patomechanizmusában fontos lépés lehet újabb farmakológiai targetek felkutatása szempontjából.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: A vizsgálatot a Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Hivatal támogatta (OTKA 80289 és az FK OTKA 124984 pályázat). Lazáry Judit a közlemény írása idején MTA Bolyai János kutatói ösztöndíjban részesült. Köszönjük a vizsgálati alanyok szíves közreműködését.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Lazáry Judit
Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: lazaryjudit@gmail.com

IRODALOM

- Altar, C.A., Laeng, P., Jurata, L.W., Brockman, J.A., Lemire, A., Bullard, J., Bukhman, Y.V., Young, T.A., Charles, V., Palfreyman, M.G., 2004. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci* 24, 2667-2677.
- Bergstrom, A., Jayatissa, M.N., Mork, A., Wiborg, O., 2008. Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression; an in situ hybridization study. *Brain Res* 1196, 41-52.
- Buttenschon, H.N., Foldager, L., Elfving, B., Poulsen, P.H., Uher, R., Mors, O., 2015. Neurotrophic factors in depression in response to treatment. *J Affect Disord* 183, 287-294.
- Cao, L., Jiao, X., Zuzga, D.S., Liu, Y., Fong, D.M., Young, D., Doring, M.J., 2004. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 36, 827-835.
- Clark-Raymond, A., Halaris, A., 2013. VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. *J Psychiatr Res* 47, 1080-1087.

6. 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, 523-531.
7. Duman, R.S., Heninger, G.R., Nestler, E.J., 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54, 597-606.
8. Elfving, B., Buttenshon, H.N., Foldager, L., Poulsen, P.H., Grynderup, M.B., Hansen, A.M., Kolstad, H.A., Kaerlev, L., Mikkelsen, S., Borglum, A.D., Wegener, G., Mors, O., 2014. Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level. *Int J Neuropsychopharmacol* 17, 1409-1417.
9. Ferrara, N., Davis-Smyth, T., 1997. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18, 4-25.
10. Fournier, N.M., Duman, R.S., 2012. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res* 227, 440-449.
11. Greene, J., Banasr, M., Lee, B., Warner-Schmidt, J., Duman, R.S., 2009. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology* 34, 2459-2468.
12. 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, 269-273.
13. Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., Mao, X.O., Xie, L., Greenberg, D.A., 2002. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 11946-11950.
14. Kahl, K.G., 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, 353-357.
15. Kotan, Z., Sarandol, E., Kirhan, E., Ozkaya, G., Kirli, S., 2012. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol* 2, 65-74.
16. Lee, B.H., Kim, Y.K., 2012. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 136, 181-184.
17. Lee, J.S., Jang, D.J., Lee, N., Ko, H.G., Kim, H., Kim, Y.S., Kim, B., Son, J., Kim, S.H., Chung, H., Lee, M.Y., Kim, W.R., Sun, W., Zhuo, M., Abel, T., Kaang, B.K., Son, H., 2009. Induction of neuronal vascular endothelial growth factor expression by cAMP in the dentate gyrus of the hippocampus is required for antidepressant-like behaviors. *J Neurosci* 29, 8493-8505.
18. Malberg, J.E., Schechter, L.E., 2005. Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr Pharm Des* 11, 145-155.
19. 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, 1322-1325.
20. Newton, S.S., Collier, E.F., Hunsberger, J., Adams, D., Terwilliger, R., Selvanayagam, E., Duman, R.S., 2003. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 23, 10841-10851.
21. Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R.S., 1995. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15, 7539-7547.
22. Palmer, T.D., Willhoite, A.R., Gage, F.H., 2000. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 425, 479-494.
23. Rigau, V., Morin, M., Rousset, M.C., de Bock, F., Lebrun, A., Coubes, P., Picot, M.C., Baldy-Moulinier, M., Bockaert, J., Crepel, A., Lerner-Natoli, M., 2007. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 130, 1942-1956.
24. Robinson, C.J., Stringer, S.E., 2001. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 114, 853-865.
25. Ruiz de Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M., Carmeliet, P., 2009. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev* 89, 607-648.
26. Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., Santarelli, L., Hen, R., Drew, M.R., 2006. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 17501-17506.
27. Udo, H., Yoshida, Y., Kino, T., Ohnuki, K., Mizunoya, W., Mukuda, T., Sugiyama, H., 2008. Enhanced adult neurogenesis and angiogenesis and altered affective behaviors in mice overexpressing vascular endothelial growth factor 120. *J Neurosci* 28, 14522-14536.
28. Ventriglia, M., Zanardini, R., Pedrini, L., Placentino, A., Nielsen, M.G., Gennarelli, M., Bocchio-Chiavetto, L., 2009. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 146-149.
29. Wada, T., Haigh, J.J., Ema, M., Hitoshi, S., Chaddah, R., Rosant, J., Nagy, A., van der Kooy, D., 2006. Vascular endothelial growth factor directly inhibits primitive neural stem cell survival but promotes definitive neural stem cell survival. *J Neurosci* 26, 6803-6812.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a potential biomarker in major depressive disorder

Background: There is growing evidence that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a crucial role in neurodevelopment and regeneration. Several data support that intact VEGF pathway is indispensable for therapeutic effect of antidepressants, any disruption of VEGF signaling can result treatment resistance. In our study we investigated the peripheral blood VEGF level before and 4-week after antidepressant treatment in patients with major depressive episode and we compared VEGF levels between responders and non-responders. **Methods:** We recruited 34 patients diagnosed with major depression disorder from our department. Depressive symptoms were followed by the Montgomery Asberg Depression Scale. Level of VEGF was measured from peripheral plasma by ELISA technic. For comparisons we performed general linear models and Mann-Whitney U tests. **Results:** Baseline VEGF level was significantly higher in the non-responder subgroup compared to responders ($p=0.017$). In regression analyses the baseline and end-point VEGF levels were correlated with end-point MADRS ($p=0.03$; $p=0.02$, respectively). In our sample the higher baseline VEGF level was correlated with 2.75 times greater chance for treatment resistance in non-responders compared to responders. **Conclusion:** Our results confirm the significant role of VEGF signaling in the pathomechanism of major depression disorder. These data suggest that high baseline VEGF level can be a predictor for lack of therapy response, thus VEGF can be regarded as a potential biomarker for treatment resistance in major depression disorder.

Keywords: biomarker, depression, VEGF, affective disorder, treatment resistant depression, growth factor