

# ATP felszabadulás és trombocita-aggregáció változása, mint az antidepresszív kezelés hatásosságának predikciója? (előzetes közlemény)

PÉTER LÁSZLÓ<sup>1</sup>, SCHWEITZER KATALIN<sup>2</sup> ÉS KOVÁCS GÁBOR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Honvédkórház-Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai Osztály, Budapest

<sup>2</sup> MH Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ Tudományos Intézet Toxikológiai Kórélettani Kutató Osztály, Budapest

A biomarkerek száma az utóbbi időszakban ugrásszerűen megnőtt, de egyelőre nem rendelkezünk olyan markerrel, melynek használatával a depresszió diagnózisa egyértelműen felállítható lenne, vagy következtetni tudnánk a terápia hatékonyságára. Depresszióban a trombociták fokozott aktivációja, aggregációja figyelhető meg, melynek során ATP is szekretálódik, és ennek szintje mérhető. Antidepresszív kezelés hatására az aggregáció mérséklődik, az ATP felszabadulás is változik. Vizsgálatunkban arra keresünk választ, hogy az ATP felszabadulás változása korai stádiumban előrejelzi-e az antidepresszív terápia hatékonyságát.

**Kulcsszavak:** biomarker, trombocita aggregáció, ATP szekréció, korai előrejelzés

**A** biomarkerek az egyén egy adott betegséggel szembeni fogékonyságát, egy adott expozíció bekövetkeztét, illetve egy adott terápia hatékonyságát jelző molekuláris (celluláris), képzőanyag, vagy egyéb indikátorok. Az utóbbi évtizedben – a betegségek molekuláris szintű megértésén keresztül – a releváns biomarkerek száma ugrásszerűen megnőtt (Dank, 2009).

A depresszió nagyon heterogén betegség, és diagnosztizálása jelenleg a betegek tüneteinek alapján, nem pedig laboratóriumi tesztek segítségével történik, és nem rendelkezünk olyan prediktív tényezővel, mely az antidepresszív terápia hatékonyságát korai időpontban előrejelezné. Az antidepresszívumokat több mint 40 éve használják már, de a klinikai hatékonyság megítéléséhez még mindig 10-20 napra van szükség. Szükség lenne egy olyan indikátorra, mely az antidepresszív terápia megkezdését követő órákban-napokban előrejelezné a gyógyszer későbbi hatékonyságát (Mossner et al., 2007).

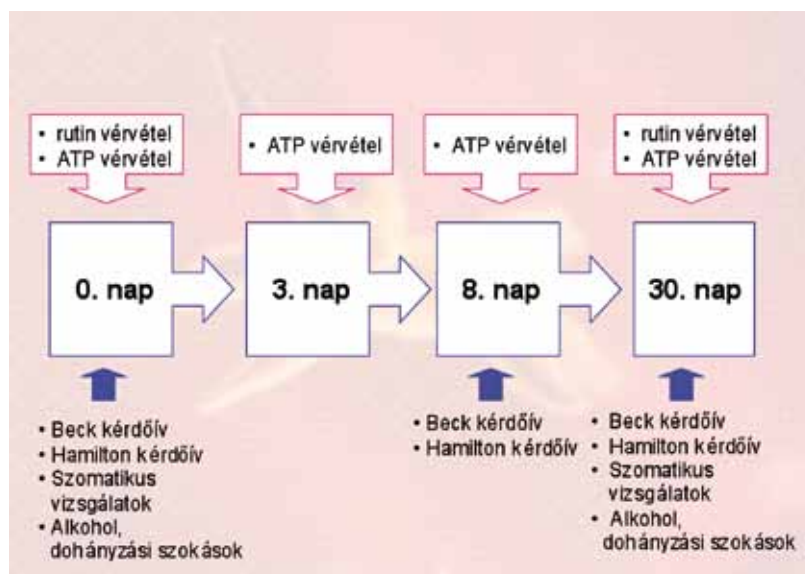
A vérelemezkek biokémiai hasonlóságot mutatnak a centrális idegsejtekkel, ugyanazok a receptorok is megtalálhatóak felszínükön, így a központi idegrendszeri folyamatok modellezésére is szolgálnak (Ziegelstein et al., 2007). A trombociták aktiválódása során számos anyag (fehérjék, neurotranszmitterek, ATP, stb.) expresszálódik illetve szekretálódik, melyek szintje laboratóriumi módszerek segítségével mérhető.

Például a denz granulumokból szabadul fel az ATP a szerotoninnal együtt, mely utóbbi központi szerepet játszik a depresszió patogenezisében. Az együttes szekretálódás miatt vizsgálnánk az ATP szintjének változását, mert ebből az antidepresszív terápia hatékonyságára is következtetni tudnánk. Jól ismert tény, hogy az antidepresszívumok (főleg az SSRI-k) csökkentik a trombocita aggregációt (Lesperance et al., 2007; Serebruany et al., 2003; van Zyl et al., 2009). Vizsgálatunkban arra keresünk választ, hogy az antidepresszív terápia bevezetése megváltoztatja-e az aggregáció során felszabaduló ATP szintjét, és ez a változás összefüggésbe hozható-e a terápia hatékonyságának korai megítélésével.

## MÓDSZER

A vizsgálatba 30 (18-50 év közötti) beteget tervezünk bevonni, akiknél DSM-IV szerint első vagy rekurrens depressziós epizód diagnosztizálható, melynek súlyosságát a Hamilton Depresszió Pontozóskála és a Beck Depresszió Kérdőív segítségével verifikáljuk. A vizsgálatban számos kizárási kritériumot is alkalmazunk: a beválasztást megelőző egy hónapban antidepresszívum szedése; kezeletlen vagy rosszul beállított hipertónia; diabetes mellitus; hiperkoleszterinémia; ismert rheumatoid arthritis; aktív fertőzés laborjelei; kardiovaszkuláris történés a vizsgálat

1. ábra A vizsgálat folyamata



1. táblázat Eddigi eredmények

Standard ATP release kollagén aggregációban (0,5 - 1,5)	ATP (nmol)		Hamilton pontszám		
			0. nap	8. nap	30. nap
1. beteg	0.3	1.5	19	6	4
2. beteg	1.1	1.7	21	6	9
3. beteg	0.3	2.3	18	9	5
4. beteg	0.9	0.8	28	30	30
5. beteg	1.6	7.5	21	12	6

időtartama idején, illetve az azt megelőző fél évben; vardenafil, tadalafil, szildenafil szedése; eritropoetin vagy ösztrogén tartalmú készítmény szedése; ginkgo biloba tartalmú készítmény szedése; szteroid terápia; trombocita aggregáció terápia; rendszeres alkohol fogyasztás; egyéb DSM IV szerinti I. tengely diagnózis; veseelégtelenségre utaló laborlelet; cselekvőképességet kizáró gondnokság; rosszindulatú daganatos vagy hematológiai betegség.

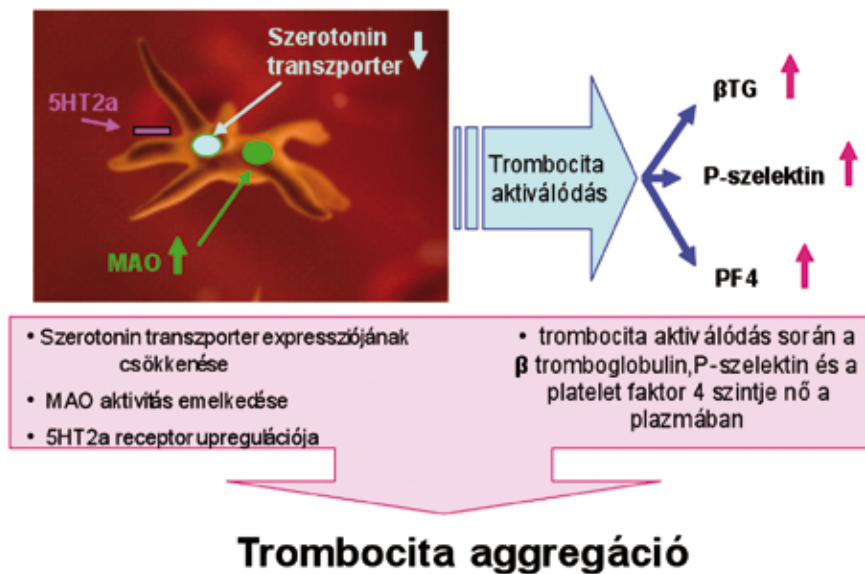
Olyan depressziós betegek bevonását is tervezzük, akik 1-2 kizárási kritériumnak nem felelnek meg, de a feldolgozás során ezt a csoportot külön értékeljük majd.

20 fős kontroll csoport alkalmazását is tervezzük, akiknél sem aktuálisan, sem anamnesztikusan nincs

hangulatzavarra utaló tünet, és kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal sem rendelkeznek.

A vizsgálatot vaknak tervezzük (single blind), tehát a klinikus nem ismeri a laboreredményeket, de a labor sem tudja követni a Hamilton pontszámában bekövetkező változásokat.

A vizsgálat során a klinikai gyakorlatnak megfelelően négy alkalommal (0., 3., 8., 30. napon) alkari vénás vérvétel történik a későbbi ATP mennyiség nmol-ban való meghatározásához. A depresszió súlyosságát a Beck Depresszió Kérdőívvel, illetve a Hamilton Depresszió Skálával mérjük az első, a harmadik és a negyedik vizitkor. Ugyancsak kitöltésre kerül az első és a negyedik vizitkor a betegek szomatikus és pszichiátriai anamnézisének, dohányzási

**2. ábra** A trombociták viselkedése depresszióban

és alkoholfogyasztási szokásait felmérő rövid kérdőív (1. ábra). A protrombinos csőbe levett 20 ml vérből határozzuk meg az ATP release-t nmol-ban, a vérminta a mérések után megsemmisítésre kerül.

A trombocita aggregáció meghatározása ChronoLog Lumi aggregométerrel történik, trombocita dús plazmából (PRP=platelet rich plasma) optikai denzitás változás, illetve teljes vérből ellenállás változás detektálásával.

### EDDIGI EREDMÉNYEK

A vizsgálatba eddig öt beteget tudtunk bevonni, akiknél 4 alkalommal laborvizsgálat és 3 alkalommal pszichometriai tesztek felvétele történt. Mindegyik beteg valamilyen SSRI készítményt kapott. Négy beteg esetében már az első hét végére pozitív változás következett be a klinikai állapotban, melyet a pszichometriai skálák is megerősítettek, az ATP szekréció esetükben szignifikánsan emelkedett. Állapotuk a 30. napra tovább javult, lényegében remisszióba kerültek, tehát esetükben az ATP szekréció korai változása előrejelezte az antidepresszív terápia későbbi hatékonyságát. Egy betegünknel az első hét végére nem láttunk semmilyen javulást, a Hamilton pontszáma még nőtt is, de esetében az ATP szekréció szignifikáns csökkenést mutatott (1. táblázat). További betegek bevonása szükséges még ahhoz, hogy ezekből az eredményekből egyértelmű következtetést tudjunk levonni.

### MEGBESZÉLÉS

A kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió közötti összefüggések régóta jól ismertek (Peter et al., 2008). Ennek talán legegyszerűbb bizonyítéka a depresszióban előforduló megnövekedett trombocita aktiváció és aggregáció, mely a későbbi kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához vezethet. A szerotonin kulcsszerepet játszik ezen folyamatokban, normál esetben 99%-a a trombocitákban tárolódik. Az emelkedett trombocita aktiváció szint protrombotikus állapotnak felel meg, mely trombus képződéshez, illetve miokardiális ischaemiához vezet, ugyanakkor szerepe van az atheroszklerózis kialakulásában is. A vizsgálatok depressziós és nem depressziós kardiovaszkuláris betegek trombocita aktivációs szintjét összehasonlítva a komorbid depresszióban és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek között magasabb trombocita aktivációt észleltek (von Kanel, 2004). A depresszióban észlelt trombocita aktiválódás mértéke hasonló a nagyér arterioszklerózisban szenvedőkben mérhetőhöz. Depresszióban a trombociták jól ismert eltérései mellett (szerotonin transzporter expressziójának csökkenése, 5-HT2a receptor upregulációja, emelkedett MAO aktivitás), trombocita aktiválódást írtak le, amely számos jól mérhető biomarkerrel igazolható (pl. az aktiválódás során a trombociták  $\alpha$ -granulumaiból  $\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ -TG), P-szelektin és platelet faktor 4 (PF-4) kerül a plazmába, melyek szintje ELISA

módszerrel kvantifikálható) (2. ábra). Mind az ADP, mind a kollagén kiváltotta vérlemezke-aggregáció során ATP szabadul fel a denz granulumokból (szerotoninnal együtt), melynek szintje szintén mérhető. Mind az ADP, mind az ATP az adozin receptorhoz kötődik, így egymás kompetitív antagonistái. A magas ATP szint mindezek miatt már gátolja az ADP kiváltotta további aggregációt. A SADHART tanulmány trombocitákkal kapcsolatos eredményeit feldolgozó vizsgálatban sertralin kezelés mellett csökkenést észleltek a  $\beta$ -TG és a P-szelektin szint alapján meghatározott trombocita aktivitásban (Serebruany et al., 2003), ugyanakkor a CREATE vizsgálatban a citalopram kezeléssel nem függött össze a  $\beta$ -TG szintje alapján meghatározott trombocita aktivitás, de a vizsgálatnak mind az aktív, mind a placebo karján a depresszió javulásának mértéke összefüggést mutatott a trombociták aktivációjának mértékével (Lesperance et al., 2007; van Zyl et al., 2009). Az escitalopram terápiás dózisban gátolta az ADP kiváltotta vérlemezke-aggregációt, a terápiás dózis feletti dózistartományban pedig a kollagén kiváltotta trombocita-aggregációt (Atar et al., 2006).

A korábban említett vizsgálatok során csak az antidepresszív kezelés késői szakaszában (hetek-hónapok múlva) történtek mérések, így nem volt egyértelmű predikció arra nézve, hogy az antidepresszív kezelés hatékony lesz-e. Vizsgálatunkban viszont – az irodalmi adatok alapján elsőként – arra keresünk választ, hogy az antidepresszív kezelés hatására bekövetkező ATP felszabadulás változása összefüggésben áll-e a terápia későbbi hatékonyságával, és ezt esetleg már a terápia megkezdését követő órákban-napokban előrejelzi-e. Az antidepresszív terápia hatékonyságát jelenleg csak 10-20 nap után tudjuk verifikálni, akkor is csak közelítőleg, de ha rendelkezni egy olyan markerrel, mely már korai stádiumban eldöntené a terápia kimenetelét, abban az esetben megkímélnénk a betegeket a számukra „felesleges” gyógyszereléstartól, másrészt a személyre szabott terápia irányába is tehetnénk egy nagy lépést.

**Levezézési cím:** Dr. Péter László, Honvédkórház-Állami Egészségügyi Központ Pszichiátriai Osztály, 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.

e-mail: lacipe@freemail.hu

## IRODALOM

1. Atar, D., Malinin, A., Takserman, A., Pokov, A., van Zyl, L., Tanguay, J. F., Lesperance, F., Serebruany, V. (2006) Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*, 26:172-7.
2. Dank, M. (2009) Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiájában. *LAM*, 19:15-21.
3. Lesperance, F., Frasere-Smith, N., Koszycki, D., Laliberte, M. A., van Zyl, L. T., Baker, B., Swenson, J. R., Ghatavi, K., Abramson, B. L., Dorian, P., Guertin, M. C. (2007) Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama*, 297:367-79.
4. Mossner, R., Mikova, O., Koutsilieri, E., Saoud, M., Ehli, A. C., Muller, N., Fallgatter, A. J., Riederer, P. (2007) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry*, 8:141-74.
5. Peter, L., Dome, P., Rihmer, Z., Kovacs, G., Faludi, G. (2008) [Cardiovascular disorders and depression: a review of epidemiological and possible etiological data]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 10:81-90.
6. Serebruany, V. L., Glassman, A. H., Malinin, A. I., Nemeroff, C. B., Musselman, D. L., van Zyl, L. T., Finkel, M. S., Krishnan, K. R., Gaffney, M., Harrison, W., Califf, R. M., O'Connor, C. M. (2003) Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*, 108:939-44.
7. van Zyl, L. T., Lesperance, F., Frasere-Smith, N., Malinin, A. I., Atar, D., Laliberte, M. A., Serebruany, V. L. (2009) Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis*, 27:48-56.
8. von Kanel, R. (2004) Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence? *Acta Psychiatr Scand*, 110:163-77.
9. Ziegelstein, R. C., Parakh, K., Sakhuja, A., Bhat, U. (2007) Depression and coronary artery disease: is there a platelet link? *Mayo Clin Proc*, 82:1366-8.

## **Change in platelet aggregation and ATP secretion: is there an early prediction of antidepressive therapy? (preliminary report)**

The number of biomarkers has increased to a great extent in the last years, but we have no marker in practice to help in the diagnosis of depression or to estimate the effectiveness of therapy. In depression we can measure the activation and aggregation of platelets, and the parallel secretion of ATP. Antidepressive therapy decreases aggregation and leads to changes in the release of ATP as well. The aim of our study was to determine whether the change in ATP release in early stages can predict the effectiveness of antidepressive treatment.

**Keywords:** biomarker, platelet aggregation, ATP secretion, early prediction