

BIOMARKERS OF DEPRESSION BEFORE AND DURING THE COVID ERA

Ivana Kostić - Petrović

Clinic for Mental Health, Clinical Center Niš, Serbia; The Academy of Applied Technical and Preschool Studies, Department of Vranje, Serbia, ivanakostic480@gmail.com

Abstract: As one of the most common diseases today, depression is of great social and economic importance. That is why enormous efforts are being made to shed light on its etiology and pathogenesis, which is still unknown. Thanks to the rapid technological development in recent years, there is an intensive development of neuroscience. Neuroimaging technology and new sensitive laboratory tests allow the detection of active molecules involved in pathophysiological processes, and therefore can be considered potential biomarkers.

Although a biomarker specific for depression has not yet been isolated, a number of studies have confirmed changes in active substance levels in depressed patients compared to controls. In this text, we will look at potential biomarkers that are the focus of research: growth factors, ie. Brain derived neurotrophic factor (BDNF), inflammatory and neuroendocrine biomarkers, indicators of oxidative and nitrosative stress, as well as neuroimaging markers that are intensively studied.

The COVID pandemic that has lasted for the last 2 years has completely changed humanity and led to unforeseeable health and economic consequences. The incidence of post-COVID depressive states has led to the study of potential biomarkers in many studies.

The possibility of insight into the biological basis of the depressive process, both in unipolar depression and post-Covid depressive states, would enable new achievements in the diagnosis, therapy and prognosis of this disorder and contribute to a better quality of life for patients and their families.

Keywords: depression, biomarkers, post-Covid depression

BIOMARKERI DEPRESIJE PRE I U TOKU KOVID ERE

Ivana Kostić - Petrović

Klinika za mentalno zdravlje, Klinički centar Niš, Srbija Akademija tehničko-vaspitačkih strukovnih studija, Odsek Vranje, Srbija, ivanakostic480@gmail.com

Rezime: Kao jedna od najrasprostranjenijih bolesti današnjice, depresija ima veliki socijalni i ekonomski značaj. Zato se enormni naponi ulažu u rasvetljavanje njene etiologije i patogeneze, koja je još uvek nepoznata. Zahvaljujući brzom tehnološkom razvoju poslednjih godina dolazi do intenzivnog razvoja neuronauka. Neuroimadžing tehnologije i novi osetljivi laboratorijski testovi omogućavaju otkrivanje aktivnih molekula koji učestvuju u patofiziološkim procesima, pa se zato mogu smatrati potencijalnim biomarkerima.

Iako još nije izolovan biomarker koji bi bio specifičan za depresiju, u velikom broju studija je potvrđeno postojanje promena nivoa aktivnih supstanci kod depresivnih pacijenata u odnosu na kontrolu. U ovom tekstu osvrnućemo se na potencijalne biomarkere koji su u fokusu istraživanja: faktore rasta tj. Brain derived neurotrophic factor (BDNF), inflamatorne i neuroendokrine biomarkere, indikatore oksidativnog i nitroizativnog stresa, kao i neuroimadžing markere koji se intenzivno proučavaju.

Pandemija COVID-a koja traje poslednje 2 godine potpuno je promenila čovečanstvo i dovela do nesagledivih zdravstvenih i ekonomskih posledica. Učestalost post-COVID depresivnih stanja dovela je do proučavanja potencijalnih biomarkera u mnogim studijama.

Mogućnost uvida u biološke osnove depresivnog procesa, kako kod unipolarne depresije tako i kod post Covid depresivnih stanja, omogućila bi nove domete u dijagnostici, terapiji i prognozi ovog poremećaja i doprinela boljem kvalitetu života pacijenata i njihovih porodica.

Ključne reči: depresija, biomarkeri, post-Covid depresija

1. BIOMARKERI I NJIHOV ZNAČAJ U DEPRESIVNIM POREMEĆAJIMA

Biomarkers Definition Working group je definisala „biomarker“ kao „karakteristiku koja je objektivno merena i procenjena kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološki odgovor na terapijsku intervenciju“ (Mark J et al. 2014).

Da bi bili klinički korisni, markeri moraju imati visoku osetljivost i specifičnost, mogućnost reprodukcije i trebaju biti prihvatljivi za pacijenta tj. ispitanika (Vasan RS 2006.). Oni se mogu detektovati na različite načine: testiranjem telesnih tečnosti i li ćelija, neuroimadžing tehnikama itd.

Periferni biomarkeri se baziraju na ispitivanju uzorka krvi tj. seruma ili plazme. Njihovo ispitivanje ima svoju praktičnu vrednost. Oni su su relativno neinvazivni (osim potrebe za uzorkom krvi), i lakši za merenje, stoga imaju veći potencijal za primenu u rutinskoj kliničkoj praksi od ostalih npr. genetičkih ili imadžing istraživanja (Jani BD et al. 2015).

Pronalaženje biomarkera depresije koji bi se u budućnosti rutinski koristili je veliki izazov za istraživače. Poznato je da su depresivni poremećaji heterogeni i dijagnostikuju se na osnovu simptoma (npr. anhedonija, neraspoloženje, nesanica, suicidalne ideje) a ne laboratorijskih testova. Potraga za biološkim markerima depresije je nastala delimično i zbog potrebe pronalaženja dijagnostičkih dodataka. Pronalaženje bioloških markera bilo bi višestruko korisno. Pre svega, biomarkeri mogu dati uvid u biološku osnovu depresivnog procesa. Psihijatri bi dobili mogućnost daotkriju specifični depresivni profil za svakog pacijenta i odaberu optimalan tretman. Bio bi olakšan i uvid u ozbiljnost i prognozu bolesti, kao i potencijalan odgovor na farmakološki tretman. Jedan od najvećih problema antidepresivnog tretmana je problem odloženog dejstva. Za evidentno kliničko poboljšanje je potrebno obično više od 2 nedelje. Poseban značaj biomarkera bio bi mogućnost uvida u rano poboljšanje pod uticajem leka (prvih dana, čak i sati) (Massner L et al 2007).

2. BRAIN - DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR – BDNF

Brain –derived neuritrophic factor (BDNF) ili neurotrofni moždani faktor je protein, kod ljudi kodiran BDNF genom, član porodice faktora rasta. Deluje na određene neurone u centralnom i perifernom nervnom sistemu, podržava opstanak postojećih i rast i diferencijaciju novih neurona i sinapsi (neurogeneza tj. podsticanje i kontrolisanje razvitka novih nervnih ćelija iz matičnih). U mozgu je aktivan u korteksu, hipokampusu i bazalnim ganglijama , područjima koja su od vitalnog značaja za učenje, memoriju i složenije misaone radnje. Upravo njegova neuroplastična funkcija tj. funkcija regulatora plastičnosti sinapsi neuronskih mreža ga i povezuje sa patogeneom depresivnog poremećaja (PerosaCarniel 2021). Stresom indukovani deficit u strukturalnoj i sinaptičkoj plastičnosti adultnog mozga , koji je podloga za razvoj depresivnog poremećaja ,se može regulisati tj. preokrenuti posredstvom BDNF-a.. Na taj način dolazi do kognitivne fleksibilnosti i zatim i povećane mogućnosti prilagođavanju životnoj sredini i izazovima koji mogu uzrokovati ili pogoršati depresivne epizode . Osim u mozgu, ovaj peptid je prisutan i na periferiji - retini, bubrezima, pljuvački i prostati. BDNF je prisutan takodje u krvi, gde se pretežno skladišti u trombocitima, ali ga je moguće meriti i u serumu i plazmi. Karege et al. je 2002 god prvi demonstrirao da su nivoi BDNF-a u plazmi kod depresivnih pacijenata niži nego kod zdrave kontrole. U godinama koje slede veći broj kliničkih studija je potvrdio značajno niži nivo ovog molekula u serumu depresivnih osoba.(Chimizu E. 2003). Ovi nalazi podudarali su se i sa nalazima postmortem studija , gde su nadjeni izmenjeni nivoi BDNF-a u hipokampusu kao i hipokampusu i prefrontalnom korteksu (Dwivedi R et al 2003.) Uporedo sa ispitivanjem BDNF-a kod depresivnih pacijenata postavljalo se pitanje njegove normalizacije posle antidepresivnog tretmana, što je i referisano, kako u pojedinačnim studijama tako i u metanalizama. (Sen S. et Sanagora C.2006).

3. CITOKINI I INFLAMATORNI MARKERI

Povezivanje depresivnih stanja sa imunologijom datira od početka devedesetih godina prošlog veka, kada je Smit (Smith 1991) izvestio o povišenju inflamatornih faktora kod depresivnih pacijenata.

Od tada je sve više dokaza da inflamacija može imati bitnu ulogu u patofiziologiji depresivnog poremećaja. Inflamatorni faktori su uključeni u gotovo sve patofiziološke mehanizme u mozgu uključujući metabolizam neurotransmitera, neuroendokrinu funkciju i nervnu plastičnost. Smatra se da aktivacija inflamatornih puteva u mozgu doprinosi smanjenju neutrofilne podrške, menjanje glutamat oslobađanje-resorpcije mehanizma, kao i oksidativnog stresa, što dovodi do toksičnosti i smanjenja glijalnih elemenata u skladu sa neuropatološkim nalazima koji karakterišu depresivne pacijente (Miler A. et Maletic V. 2009).

4. MARKERI OKSIDATIVNOG I NITROZATIVNOG STRESA

Paralelno sa inflamatornim faktorima poslednjih godina se intenzivno istražuju markeri oksidativnog i nitrozativnog stresa i njihova uloga u patogenetskim procesima kod depresije. Sve je više dokaza da je depresija praćena sniženim antioksidativnim statusom. U plazmi depresivnih pacijenata su sniženi mnogi ključni antioksidansi kao što je vitamin E, cink,koenzim Q 10, kao i totalni antioksidativni status. Smanjena antioksidatna enzimska aktivnost npr. Glutation peroksidaza (GPX) je još jedno obeležje depresije. Gore navedeni sniženi antioksidativni kapacitet može pogoršati zaštitu protiv slobodnih radikala (ROS), koji oštećuju masne kiseline, proteine i DNK. Oštećenje oksidativnim i nitrosativnim strersom se manifestuje povišenim nivoom malondialdehida (MDA), produktom peroksidacije polinezasićenih masnih kiselina i arahidonske kiseline i povišenjem nivoa 8hidroksi 2 deoksiguanozina, indikatora oksidativnog oštećenja DNK. Ove promene služe kao okidač imune tolerancije tj izazivaju imuni tj autoimuni odgovor (Jakuzcak K et al. 2021).

5. NEUROENDOKRINI MARKERI

Depresivni pacijenti imaju promenjenu neuroendokrinu funkciju, tj, promenjenu regulaciju HTA ose koja dovodi do povećanog oslobađanja kortikotropin hormona (CRP) i u nekim slučajevima održava visinu kortizola (Nestler EJ,2003). Glukokortikoidi (kortizol kod ljudi i kortikosteron kod glodara) vezuju njihove receptore HPA ose i deluju kao negativni regulatori HPA aktivnosti. Smatra se da povećanje kortizola kod depresivnih pacijenata kompenzatorni mehanizam kao odgovor na smanjene funkcije glikokoidnog receptora i ekspresiju u mozgu.

Kortizol nije povišen kod svih osoba sa depresijom. Po nekim podacima osobe koje pripadaju melanholičnom podtipu depresije (setne, psihomotrono usporene,) imaju veću verovatnoću za povećanje aktivnosti HPA ose nego ne melanholični, tj. psihomotorno agitirani pacijenti (Shmidt HD et al. 2011).

Inflamatorni markeri, uključujući citokine regulišu neuroendokrinu funkciju . Oni mogu ugroziti funkciju HPA osovine i njenu negativnu povratnu spregu. Još je davno uočeno da akutna administracija citokina povećava oslobađanje CRH, adrenokortikotropni hormon ACTH i kortizol (Besedovsky HR et A del Ray, 1996). Glukokortikoidi imaju jasan inhibitorni efekat na upale, što je široko korišćeno u terapijske svhe.

Zbog bliske sprege inflamacije i neuroendokrinih faktora postoji čitav niz potencijalnih biomarkera koji se mogu pratiti, u smislu praćenja puteva kojim imuni sistem deluje na mozak. Mogu se pratiti citokini, inflamatorni medijatori (COX-2,prostaglandini,), reaktivne molekule azota (azot monoksid), kao i receptori npr. glukokortikoidni receptori.Praćenje ovih potencijalnih markera tokom antidepresivnog tretmana može pomoći u identifikovanju populacije pacijenata pacijenata koji reaguju na antiinflamatornu terapiju (Miler A. et Maletic V. 2009, Niciu MJ. et al 2014).

6. BIOMARKERI POST COVID DEPRESIJE

Pandemija koronavirusa se proširila svetom u poslednje 2 godine. Osim respiratornih i somatskih problema kod obolelih osoba sve je više podataka o problemima sa mentalnim zdravljem nakon preležane bolesti. Najčešće opisani mentalni poremećaji su veliki depresivni poremećaj (MDD), posttraumatski stresni poremećaj(PTSP) , anksiozni poremećaji, opsesivno-kompulsivni poremećaj i nesanica. (Kong X et al. 2020, Mazza MG et al 2020, De LorenzoR et al 202.) Ovi se poremećaji javljaju uglavnom u akutnoj fazi infekcije i neposredno nakon nje. Dok simptomi PTSP-a, anksiozni poremećaji i nesanica postepeno nestaju, pokazalo se da simptomi MDD-a perzistiraju čak i u trećem mesecu praćenja. U više studija i metaanaliza dokazano je prisustvo brojnih biomarkera MDD-a kod pacijenata obolelih od Covid -19 infekcije i mogu izazvati pot COVID depresiju. Najčešće opisivani biomarkeri jesu povećani nivo interleukina 6 IL-6, interleukina 1 IL-1, tumor nekroze faktora (TNF), interleukina 2 (IL-2), C reaktivni protein (CRP), kao i smanjeni neutrofilni faktor iz mozga (BDNF) i triptofan (TRP). Identifikovani biomarkeri ukazuju na etiopatogenezu post COVID depresije analogno vodećoj inflamatornoj etiopatogenezi MDD-a. (Lorciewicz P. et Waszkiewicz N. 2021).

7. ZAKLJUČAK

Uprkos velikom obećanju biomarkera na svim poljima medicine, manje od sto od 150.000 zabeleženih biomarkera su potvrđeni i kvalifikovani u rutinskoj kliničkoj praksi. Česte teškoće su nedostatak standardizacije u prikupljanju i skladištenju uzoraka, neadekvatno prilagođavanje uzoraka (bolesnih i kontrolne grupe), neadekvatan broj uzoraka itd. (Niciu MJ et al. 2014).

Psihijatrija je dugo vremena bila na začelju ovih istraživanja, ali poslednjih godina se beleži brz razvoj neuronauka. Tu pre svega treba istaći neuroimadžing tehnologije (strukturnalne, funkcionalne ,biohemijske i neurofiziološke metodologije.). Osetljivi i specifični testovi, otkrivaju u serumu aktivne molekule koji učestvuju u patogenezi depresivnog poremećaja- indikatore oksidativnog stresa, inflamacije, faktore rasta.

Smatra se da su već postignuti značajni rezultati . Postoje realne mogućnosti da dalji napredak tehnologije uz uključivanje računarskih statističkih i ostalih službi dovede do bitnog napretka u dijagnostici i terapiji. „Personalizovana“ terapija tj. terapija prilagođena svakom pojedinačnom pacijentu zahvaljujući razvoju biomarkera nije više nedostižan cilj.

Velika učestalost post COVID depresije inspirisala je proučavanje biomarkera i u ovom poremećaju, što dovodi do potencijalne potvrde zajedničke etiopatogeneze MDD-a i post COVID depresije.

LITERATURA

Besedovsky, H.O., & Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses, *Endocr Rev*; 17: 64–102.

Biomarkers Definition Working group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin Pharmacol Ther.*,69(3),89–95.

- De Lorenzo, R., Conte, C., Lanzani, C., Benedetti, F., Roveri, L., & Mazza M.G. (2020). Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study., *PLoS ONE* 15, e0239570.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H.S., Conley, R.R., Roberts, R.C., Tamminga, C.A., & Pandey, G.N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in post-mortem brain of suicide subjects, *Arch Gen Psychiatry*, 60:804-815.
- Jani, B.D., McLean, G., Nicholl, B.I., Barry, S.J.E., Sattar, N., Mair, F.S., & Cavanagh, J.(2015). Risk assessment and predicting outcomes in patient with depressive symptoms : A review of potential role of peripheral blood based biomarkers, *Front Hum Neurosci*, 9: 18 .
- Juszczuk, G. (2021). Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment, *Antioxidant*
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J.M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patient, *Psychiatry Research*, 109, 143-148
- Kong, X., Zheng, K., Tang, M., & Kong, F. (2020). Prevalence and Factors Associated with Depression and Anxiety of Hospitalized Patients with COVID-19., *medRxiv*
- Lorkiewicz, P., & Waszkiewicz N. (2021). Biomarkers of post -COVID Depression , *J.Clin.Med* 10, 4142.
- Mark, J., Niciu, M.J., Daniel, C., Mathews, D.C., Nugent, A.C., Ionescu, D.F., Furey, M.L., Richards, E.M., Machado-Vieira, R., & Zarate, J.C.A.(2014) .Developing biomarkers in mood disorders research through the use of rapid – acting antidepressants, *Depression and Anxiety*, 31, 297–307.
- Mazza, M.G., De Lorenzo, R., & Conte, C. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors, *Brain Behav. Immun.* , 89, 594–600.
- 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, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(3), 141-174.
- Miller, A.H., Maletic, V., & Raison, C.L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65(9):732–741
- Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., & Monteggia, L.M .(2002). Neurobiology of depression, *Neuron*, 34: 13–25.
- Niciu, M.J., Mathews, D.C., Nugent, A.C., Ionescu, D.F., Furey, M.L., & Richards, E.M. (2014). Developing Biomarkers in Mood Disorders Research Through the Use of Rapid-Acting Antidepressants, *Depress Anxiety*, 31(4) : 297-307.
- Perosa Carnel, B., & Sicada Rosha, N. (2021) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 108 110-151
- Shimizu, E., Hashimoto, K., & Okamura, N. (2003) . Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants, *Biol Psychiatry*, 54:70–75.
- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2003). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications, *Biol Psychiatry* , 64, 527–532.
- Smith, R.S. (1991). The macrophage theory of depression, *Med Hypotheses* 199, 35,298–306.
- Schmidt, H.D., Shelton, R.C., & Duman, R.S. (2011). Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology, *Neuropsychopharmacology*, 36: 2375- 2394 .
- Vasan, R.S. (2006). Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations, *Circulation*, 113(19), 2335– 2362.