

# Perifériás biomarkerek depressziós zavarokban: fókuszban a HPA-tengely, az inflammációs rendszer és a neurotrofikus faktorok

LAZÁRY JUDIT

Nyirő Gyula OPAI, Budapest

A major depressziós zavar (MDD) perifériás biomarkereit intenzíven kutatják világszerte, azonban napjainkban még nem áll rendelkezésre specifikus tesztelési lehetőség. A témával foglalkozó szakirodalomban egyre növekvő számú adat jelenik meg, melynek nagy része kongruens annak tekintetében, hogy a HPA-tengely, az inflammáció és a neurotrofikus faktorok köréből kerülhetnek ki a legígéretesebb markerek. Az eredmények arra utalnak, hogy több marker együttes mintázata segíthet a diagnózisalkotásban és a kezelés megválasztásának, monitorozásának objektív vizsgálatában. A biomarkerek precíz értékelését és validálását nehezítik a szintjüket befolyásoló egyéb tényezők, illetve a fenotípus meghatározására szolgáló mérőeszközök korlátozottsága. A jövőben ezeknek a szempontoknak a figyelembe vételével kifejleszthető lesz egy klinikai használatra alkalmas teszt, ami komoly előrelépést jelent majd az MDD egyénre szabott kezelésében, eredményesebb terápia várható és a gyógyszerfejlesztésben is fontos eszköz lehet.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2018; 20(4): 125–130*)

**Kulcsszavak:** biomarkerek, depresszió neurobiológiája, neuropszichobiológia, terápiás marker

## BEVEZETŐ

A major depressziós zavarra (MDD) specifikus perifériás biomarkerek azonosítása korszakváltást jelentene a rutin klinikumban, azonban pillanatnyilag még nem érhető el ilyen lehetőség. Egy objektív eszköz széleskörű segítséget nyújthatna a diagnózisalkotás, a megfelelő terápia kiválasztása, valamint a mellékhatás-szenzitivitás meghatározása tekintetében, hiszen a jelenleg alkalmazott trial-and-error módszer sokszor nem elég effektív, illetve késleltetve jut a páciens az adekvát kezeléshez. A terápiás erőfeszítések eredménytelensége gyakran az MDD molekuláris háttere tisztázatlanságának, valamint diagnosztikai hibának köszönhető. Jól ismert jelenség, hogy egy adott páciens diagnózisa epizódonként változhat a keresztmetszeti kép, vagy hiányos adatok (pl. heteroanamnézis) miatt. Emellett jelentős problémát jelent, hogy a terápiás hatás megítéléséhez 4-6 hetet kell várni egy adott antidepresszívum alkalmazásakor, ami elégtelen hatás esetén a betegség progressziója mellett a mellékhatások felesleges elszenvedésével terheli a páciens, nem beszélve a kezelőorvosba vetett bizalom gyengüléséről. További jól ismert tény, hogy

a kezeletlen depresszióból való felépülés esélye az idő előrehaladásával romlik, tehát az inefektív terápia alkalmazása a gyógyulási esélyt is csökkenti.

A fent említett komplex problémák megoldását célozzák azok az intenzív kutatások, amelyek az MDD-ben alkalmazható biomarkereket vizsgálják. A szakirodalomban egyre nagyobb számú publikáció jelenik meg, amelyek a rutin vérmintavétellel azonosítható markerek változásainak teszteléséről számolnak be. A potenciális biomarkerek nagy része a hipotalamo-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely funkciójához, a gyulladáshoz, a gyulladásos rendszerhez, valamint a neurotrofikus faktorokhoz kötődik, ezekkel a klasszikus rendszerekkel kapcsolatos adatok már elég nagy számban állnak rendelkezésre. Újabban speciálisabb molekulák, mint pl. endokannabinoidok, mikro-RNS-ek, mitokondriális elemek, epigenomikai markerek vizsgálata is zajlik, az ezekre vonatkozó adatok azonban még nagy áttekintő tanulmányra nem alkalmasak.

## A HPA-TENGELYHEZ TARTOZÓ BIOMARKEREK

A HPA-tengely kulcsfontosságú szerepet játszik a depresszió patomechanizmusában, az általa regulált

funkcionális rendszerek komplex módon vesznek részt a tünetek kialakulásában (Pariante és Lightman, 2008). Stresszkeltő stimulus jelenlétében corticotropin releasing hormon (CRH) termelődik a hipotalamusz paraventriculáris magjában, majd a CRH hatására adrenokortikotrop hormon (ACTH) szabadul fel a hipofízisből a véráramba. A keringő ACTH glukokortikoid felszabadulást eredményez a mellékvesekéregből és eljut a szervezet valamennyi szövetébe, beleértve az agyat is. A glukokortikoid a glukokortikoid receptorhoz (GR), valamint a mineralokortikoid receptorhoz (MR) kötődik, és a perifériás szöveti hatások mellett a stresszreakció gátlását is szabályozza a hipotalamikus CRH termelés blokkolása, valamint a periférikus ACTH szintézis gátlásán keresztül. Ez a szabályozó kör lényegében a negatív feedback mechanizmusa, mely a vér glukokortikoid szintjének regulációja alatt áll. A depresszió stresszelméletével kongruensen a szérumszint CRH/CRF szintje a depresszió súlyosságával mutatott összefüggést, illetve csökkent hippokampális CRH mRNS volt kimutatható depressziós egyéneknél (Catalan et al., 1998). Emellett terápiarezisztens depresszióban szenvedőknél GR rezisztencia igazolható, illetve a tartósan magas glukokortikoid szint korai relapszust jelez előre (Bauer et al., 2003; Ising et al., 2007; Juruena et al., 2009; Ribeiro et al., 1993).

A HPA-tengely kiegyensúlyozott működése ép GR és MR funkcióhoz kötött, és mivel a diszregulált HPA-tengely az MDD patomechanizmusának egyik kulcseleme, az MR/GR arányt potenciális biomarkerként vizsgálták. Krónikus stressz esetén tartósan magas glukokortikoid szint és csökkent MR/GR arány mutatható ki, ami a neurogenesis gátlását eredményezi (Anacker et al.; Holsboer, 2000). Emellett a tartósan magas glukokortikoid szint GR deszenzitizációhoz, valamint GR rezisztenciához vezet. GR rezisztencia esetén a magas glukokortikoid szint HPA-tengely aktivitását gátló hatása elmarad, és a negatív feedback pozitívba fordul kóros állapotot eredményezve (Stapelberg et al.). A GR rezisztencia sokrétűen vizsgált jelenség, ami több módon vezethet depressziós állapot kialakulásához. Az egyik folyamat a neuroinflammációs útvonalat érinti (Stapelberg et al.).

### **GYULLADÁSOS MARKEREK, MINT POTENCIÁLIS MDD BIOMARKEREK**

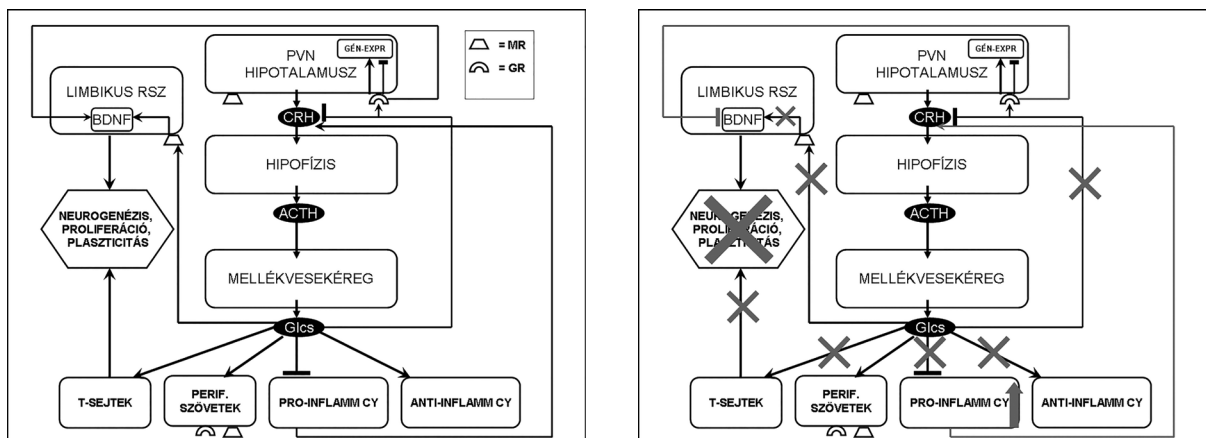
A gyulladási citokinek az MDD biomarker kutatások középpontjában állnak, hiszen a depresszió inflammatorikus teóriáját komoly evidenciák támasztják alá (Dowlati et al.). Molekuláris és farma-

kológiai vizsgálatok egyaránt arra utalnak, hogy a gyulladási rendszer túl-/inadekvát /tartós aktivitása meghatározó szerepet játszik a depresszió patomechanizmusában (Dowlati et al.). Ezen túlmenően az egyes antidepresszívumok antiinflammatorikus hatása igazolódott (Hannestad et al.), és a legújabb farmakológiai vizsgálatok szerint krónikus gyulladási betegségben szenvedő betegeknél proinflammatorikus citokin ellenes monoklonális antitest, illetve TNF- $\alpha$  ellenes szer alkalmazása csökkenti a depressziós tüneteket (Haroon et al.; Jha és Trivedi). Ugyanakkor érdekes adat, hogy a magasabb gyulladási paraméterekkel rendelkező páciensek kevésbé reagálnak antidepresszívumokra (Benedetti et al., 2002; Lanquillon et al., 2000; Sluzewska et al., 1997). Saját előzetes eredményeink szerint a kettős hatású antidepresszívumok erősebben hatnak a gyulladási markerekre, mint a szelektív szerotonin visszavétel gátlók, sőt, azokban az esetekben csökkentik szignifikánsan a depressziós tüneteket, akiknél a kezelés előtt magasabbak a szérumszintű proinflammatorikus faktor szintek.

A pro- valamint az anti-inflammatorikus faktorok aránya meghatározó a depresszió kialakulásában (Maes és Carvalho). A proinflammatorikus citokinek (IL-6, IL-1 $\beta$  és a TNF- $\alpha$ ) az éretlen immunsejtek által termelődnek, és a T-helper 1 limfocitákon fejtik ki hatásukat. A proinflammatorikus citokinek a perifériás sejtek (pl. hepatociták) akut fázis fehérje (pl. CRP) termelését stimulálják, amely a szisztémás gyulladási reakció kialakításában vesz részt. A proinflammatorikus citokinek termelését és hatását az antiinflammatorikus citokinek (IL-4, IL-5, IL-10) antagonizálják. Az antiinflammatorikus citokinek hatását a T-helper 2 limfociták mediálják. A két citokintípus egyensúlya részben a HPA-tengely szabályozása alatt áll. Maga a GR képes kötődni a DNS glukokortikoid response element (GRE) szakaszához, ami a proinflammatorikus citokinek termelését serkenti. Kóros GR aktivitás és a glukokortikoid rezisztencia diszfunkcionális T-sejt éréshez és funkcióhoz vezet, ami patológiás neurogenesis és neuroplaszticitást eredményez, ami további kapcsolódási pontot is jelent a kóros HPA-tengely és a patológiás gyulladási folyamatok között. A Th2, Th1 és az NK sejtek számának módosulása és funkciókárosodása mutatható ki depresszióban szenvedők körében, ezért felmerült biomarkerként való mérésük MDD-ben (Mazza et al.).

Emellett számos vizsgálat foglalkozik a szérumszintű citokinek és az MDD lehetséges összefüggéseivel. Annak ellenére, hogy növekvő számú pozitív ered-

1. ábra A HPA tengely, az inflammáció és a neurotrófikus rendszer interakciója egészséges (A) és kóros (B) esetben



mény lát napvilágot a témában, az adatokat összesítő tanulmányok egyelőre csak részben erősítenek meg bizonyos összefüggéseket. Konzekvens eredménynek tekinthető, hogy azokban a páciensekben, akiknél a kezelés kezdetekor magas pro-inflammatorikus citokinszintek mérhetőek, hatékony kezelés esetén e paraméterek a klinikai javulással párhuzamosan jelentősen csökkennek (Cattaneo et al.; Zunszain et al.). Fontos megjegyezni, hogy ígéretesebb eredményekről számolnak be azok a kutatások, amelyek nem MDD vs. egészséges kontroll összehasonlításokból származnak, hanem olyan, különböző depressziós alcsoportok vizsgálatából, mint például a melankoliás és az atípusos depresszió altípus. Több vizsgálat egybehangzó eredménye arra utal, hogy emelkedett IL-6 szérumszint mutatható ki melankoliás depresszióban, míg az emelkedett TNF-alfa szint az atípusos depresszióban jellemző, ami a két altípus különböző biológiai hátterére utalhat (Yang et al.). Ugyanakkor egy másik tanulmány magasabb IL-6, TNF-alfa és CRP szintet talált atípusos depresszióban szenvedőknél melankoliás depressziósokhoz és egészséges kontrollokhoz viszonyítva (Yang et al.). Részben ezekkel az eredményekkel összhangban egy másik munkacsoport szignifikánsan alacsonyabb CRP szintről számol be melankoliás depresszió esetén, ugyanakkor ez a változás az atípusos depresszióban vagy az egészséges kontroll személyekben nem igazolódott (Yang et al.). Egy friss tanulmány eredménye szerint a megnövekedett pro-inflammatorikus citokinszint post-stroke depressziót jelez (Levada és Troyan). Az adatok heterogenitását magyarázhatják az elemszámból, a minta összetételéből, átlag életkorából, valamint a komorbiditási és alkalmazott gyógyszerekből adódó módszertani különbségek (Yang et al.).

Egészséges viszonyok között (A) a glukokortikoidok (Glcs) koncentrációja csak átmenetileg emelkedik meg, és főként a mineralokortikoid receptorokhoz (MR) kötődnek. Kóros viszonyok között (B) tartósan magas Glcs szint és glukokortikoid receptor (GR) túlaktiválódás, majd rezisztencia alakul ki, aminek következménye, hogy a CRH termelődés folyamatosan magas marad (negatív feedback helyett pozitív loop), a gyulladási folyamatok túlaktiválódnak, a neurotrófikus mechanizmusok blokkolódnak.

### NEUROTROFIKUS FAKTOROK

A depresszió neurotrófikus elméletét Duman, Heninger és Nestler írta le először 1997-ben, és az első tanulmányok a BDNF-el összefüggésben születtek (Duman et al., 1997). A neurotrófikus faktorok meghatározó szerepet töltenek be a neurogenesis, neuroplaszticitás és neuroproliferáció kialakításában, amely folyamatok gátlása közrejátszik a depresszió patomechanizmusában (Lee és Kim). Emellett az experimentális adatok arra utalnak, hogy az antidepresszívumok valamint az ECT terápiás hatásának kialakulásához szükséges ezeknek a faktorok jelenléte, a kezelés alkalmazása során a neurotrófikus faktorok szintje emelkedik (Bocchio-Chiavetto et al.; Cattaneo et al.; Pandey et al.). Ma már számos egyéb faktortal (pl. GDNF, IGF-1, VEGF, NGF, NGR-1, FGF, TGF- $\beta$  stb.) kapcsolatos vizsgálatról jelennek meg publikációk (Sharma et al.).

A BDNF kóroktani szerepe szintén kapcsolódik a HPA-tengely diszfunkciójához. A GR foszforilációja alapvetően meghatározza a GR funkciót, és ennek kóros változása is köthető az MDD-hez (Stapelberg et al.). Krónikus stresszben a GR megnövekedett

foszforilációja GR rezisztenciával járt együtt, és a hippokampális progenitorsejtek által termelt BDNF proliferáló hatására gyakorolt gátló hatást mutatták ki. A szérumban BDNF szintje szignifikánsan csökkent MDD és bipoláris affektív zavar depressziós epizódjában egyaránt (Piccinni et al.), továbbá korrelál az epizód súlyosságával, az epizód időtartamával, illetve pszichotikus tünetekkel (Galvez-Contreras et al.). Egy Polykova és mtsai által publikált metaanalízis eredménye szerint csak a szérumban BDNF mutat szoros korrelációt a depressziós epizóddal, a plazma szint azonban nem (Polyakova et al.; Polyakova et al.). Ugyanakkor mind a szérumban, mind a plazmában BDNF szint változatlanosága (az emelkedés elmaradása) a kezelés első hetében terápiarezisztenciát jelzett előre egy vizsgálat sorozatban (Lieb et al.). Pozitív összefüggéseket írtak le a BDNF szint konzekvens emelkedése és antidepresszívum adása, valamint ECT kezelés között. Szuicidált személyekben egyértelműen szignifikánsan csökkent BDNF szint mérhető a természetes úton elhalálozott személyekéhez képest (Galvez-Contreras et al.).

A BDNF mellett további potenciális biomarkerként vizsgálják a vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF). A szérumban vagy plazmában VEGF szint a legtöbb vizsgálatban emelkedett volt depressziós betegekben, néhány tanulmány azonban nem talált különbséget, vagy alacsonyabb szintről számolt be (Takebayashi et al.). Saját vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb VEGF szintet találtunk a terápiára nem reagálók esetében összehasonlítva a reagálók értékeivel (Elemery et al.; Halmai et al.). További vizsgálatok szükségesek az összefüggés pontosítása céljából.

A HPA-tengely, az inflammáció és a neurotrofikus rendszer integratív működését az 1. ábra szemlélteti.

## KONKLÚZIÓ

A perifériás biomarkerekkel kapcsolatos vizsgálatok egy része ígéretes eredményt nyújt, azonban az MDD-re specifikus, rutin klinikumban alkalmazható tesztek kifejlesztése még várta magára. Korábban felmerült a kérdés, hogy vajon a periférián mérhető változások összefüggésbe hozhatók-e az agyban zajló folyamatokkal, azaz hogy mennyire releváns perifériás markereket vizsgálni. Ezzel kapcsolatban több vizsgálat eredményét közölték, a legfrissebb kutatások pedig egyértelműen megerősítették, hogy a periférián mérhető változások az inflammációs markerek tekintetében szorosan korrelálnak az agyi folyamatokkal, ezért mérésük megalapozott (Felger et al.; Kanegawa et al.). Hasonlóan az immunmodulátorokhoz, más molekuláris útvonalakhoz tartozó

markerek változása is nagy valószínűséggel tükrözi az agyban mérhető változásokat. A biomarker kutatások eredményeiből is jól látható, hogy az MDD molekuláris patomechanizmusában a HPA-tengely játszik központi szerepet, és végső soron a különböző útvonalak a neurogenesis, neuroploriferáció, valamint a neuroplaszticitás folyamatán keresztül hatnak a depresszió kialakulására, és ebből következően a gyógyulására is. Annak ellenére azonban, hogy vannak közös molekuláris útvonalak az MDD-ként meghatározott betegségkategórián belül, hibás gondolatmenet azonos biológiai folyamatot feltételezni a különböző kórállapotok kialakulásában. A szakirodalmi eredményekből az a konzekvencia is levonható, hogy a BNO vagy DSM diagnózisok által meghatározott kategóriák helyett relevánsabb depresszió altípusokat, vagy tünetegyütteseket vizsgálni a heterogén fenotípusok mögött húzódó eltérő biológiai útvonalak feltárása céljából (Pinto et al.). A kutatási adatok elemzéséből az is kiderül, hogy nagyon valószínű, hogy nem egyetlen markert, hanem sokkal inkább egy több elemből álló panelt lesz érdemes alkalmazni. Saját kutatásunkban ezzel összhangban biomarker- és fenotípus profilt vizsgáltunk MDD-ben szenvedő páciensek vérmintájából és összehasonlítást végtünk a kezelés előtti, valamint a kezelés utáni állapotok között. A kutatási terv kidolgozása során is szembeülni kellett a perifériás biomarkerek mérésének és validálásának korlátaival, ami a jövőbeli klinikai alkalmazhatóság esetén is fontos szempont lehet. Mivel a biomarkerek szintjei állapotfüggőek és számos tényező befolyásolja az adott marker koncentrációját, ezeknek az együttműködőknek a feltérképezése, figyelembevétele körültekintő vizsgálatot igényel és (mint minden labor teszt eredménye esetében) nehezíti a mérési eredmények interpretációját.

A biomarker kutatások eredményeire támaszkodva reményeink szerint a nem túl távoli jövőben olyan klinikai eszköz kifejlesztése lesz lehetséges, ami a depresszióban szenvedő páciens vizsgálatát objektív módszerrel egészíti ki, és alkalmas lesz a diagnózis pontosítására, a terápiás terv optimalizálására, valamint az állapot monitorozására, ami hozzájárul az egyénre szabott terápia megvalósításához. A biomarkerek klinikai alkalmazása azonban nem helyettesíti a klasszikus klinikai vizsgálatot, és körültekintő értékelést igényel.

---

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:** A szerző a közlemény megírása idején MTA Bolyai János ösztöndíjban részesült.



**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Lazáry Judit  
Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet  
1135 Budapest, Lehel u. 59–61.  
E-mail: lazaryjudit@gmail.com

## IRODALOM

- Anacker, C., Cattaneo, A., Luoni, A., Musaelyan, K., Zunszain, P.A., Milanese, E., Rybka, J., Berry, A., Cirulli, F., Thuret, S., Price, J., Riva, M.A., Gennarelli, M., Pariante, C.M., Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 38, 872-883.
- Bauer, M.E., Papadopoulos, A., Poon, L., Perks, P., Lightman, S.L., Checkley, S., Shanks, N., 2003. Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 28, 49-65.
- Benedetti, F., Lucca, A., Brambilla, F., Colombo, C., Smeraldi, E., 2002. Interleukine-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26, 1167-1170.
- Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, M.G., Placentino, A., Giovannini, C., Rillosi, L., Ventriglia, M., Riva, M.A., Gennarelli, M., Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry* 11, 763-773.
- Catalan, R., Gallart, J.M., Castellanos, J.M., Galard, R., 1998. Plasma corticotropin-releasing factor in depressive disorders. *Biol Psychiatry* 44, 15-20.
- Cattaneo, A., Bocchio-Chiavetto, L., Zanardini, R., Milanese, E., Placentino, A., Gennarelli, M., Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 13, 103-108.
- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K.J., Craig, I.W., Anacker, C., Zunszain, P.A., McGuffin, P., Pariante, C.M., Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology* 38, 377-385.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctot, K.L., A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446-457.
- Duman, R.S., Heninger, G.R., Nestler, E.J., 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54, 597-606.
- Elemery, M., Kiss, S., Gonda, X., Dome, P., Lazáry, J., [Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a potential biomarker in major depressive disorder]. *Neuropsychopharmacol Hung* 19, 183-188.
- Felger, J.C., Haroon, E., Patel, T.A., Goldsmith, D.R., Wommack, E.C., Woolwine, B.J., Le, N.A., Feinberg, R., Tansey, M.G., Miller, A.H., What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Mol Psychiatry*.
- Galvez-Contreras, A.Y., Campos-Ordóñez, T., Lopez-Virgen, V., Gomez-Plascencia, J., Ramos-Zuniga, R., Gonzalez-Perez, O., Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 32, 85-96.
- Halmay, Z., Dome, P., Dobos, J., Gonda, X., Szekely, A., Sasvari-Szekely, M., Faludi, G., Lazáry, J., Peripheral vascular endothelial growth factor level is associated with antidepressant treatment response: results of a preliminary study. *J Affect Disord* 144, 269-273.
- Hannestad, J., DellaGioia, N., Bloch, M., The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 36, 2452-2459.
- Haroon, E., Raison, C.L., Miller, A.H., Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 37, 137-162.
- Holsboer, F., 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 477-501.
- Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E.B., Kern, N., Kunzel, H.E., Pfennig, A., Uhr, M., Holsboer, F., 2007. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry* 62, 47-54.
- Jha, M.K., Trivedi, M.H., Personalized Antidepressant Selection and Pathway to Novel Treatments: Clinical Utility of Targeting Inflammation. *Int J Mol Sci* 19.
- Juruena, M.F., Pariante, C.M., Papadopoulos, A.S., Poon, L., Lightman, S., Cleare, A.J., 2009. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry* 194, 342-349.
- Kanegawa, N., Collste, K., Forsberg, A., Schain, M., Arakawa, R., Jucaite, A., Lekander, M., Olgart Hoglund, C., Kosek, E., Lampa, J., Halldin, C., Farde, L., Varrone, A., Cervenka, S., In vivo evidence of a functional association between immune cells in blood and brain in healthy human subjects. *Brain Behav Immun* 54, 149-157.
- Lanquillon, S., Krieg, J.C., Bening-Abu-Shach, U., Vedder, H., 2000. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 22, 370-379.
- Lee, B.H., Kim, Y.K., Potential peripheral biological predictors of suicidal behavior in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 842-847.
- Levada, O.A., Troyan, A.S., Poststroke Depression Biomarkers: A Narrative Review. *Front Neurol* 9, 577.
- Lieb, K., Dreimuller, N., Wagner, S., Schlicht, K., Falter, T., Neyazi, A., Muller-Engling, L., Bleich, S., Tadic, A., Frieling, H., BDNF Plasma Levels and BDNF Exon IV Promoter Methylation as Predictors for Antidepressant Treatment Response. *Front Psychiatry* 9, 511.
- Maes, M., Carvalho, A.F., The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Depression and Bipolar Disorder. *Mol Neurobiol*.
- Mazza, M.G., Lucchi, S., Tringali, A.G.M., Rossetti, A., Botti, E.R., Clerici, M., Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 84, 229-236.
- Pandey, G.N., Dwivedi, Y., Rizavi, H.S., Ren, X., Zhang, H., Pavuluri, M.N., Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34, 645-651.
- Pariante, C.M., Lightman, S.L., 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 31, 464-468.
- Piccinni, A., Veltri, A., Costanzo, D., Vanelli, F., Franceschini, C., Moroni, I., Domenici, L., Origlia, N., Marazziti, D., Akiskal, H.S., Dell'Osso, L., Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during mixed episodes of bipolar disorder. *J Affect Disord* 171, 167-170.
- Pinto, J.V., Moulin, T.C., Amaral, O.B., On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 83, 97-108.

31. Polyakova, M., Schroeter, M.L., Elzinga, B.M., Holiga, S., Schoenknecht, P., de Kloet, E.R., Molendijk, M.L., Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Systematic Review and Meta-Analyses of the Preclinical and Clinical Literature. *PLoS One* 10, e0141564.
32. Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., Schroeter, M.L., BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* 174, 432-440.
33. Ribeiro, S.C., Tandon, R., Grunhaus, L., Greden, J.F., 1993. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 150, 1618-1629.
34. Sharma, A.N., da Costa e Silva, B.F., Soares, J.C., Carvalho, A.F., Quevedo, J., Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord* 197, 9-20.
35. Sluzewska, A., Sobieska, M., Rybakowski, J.K., 1997. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology* 35, 123-127.
36. Stapelberg, N.J.C., Pratt, R., Neumann, D.L., Shum, D.H.K., Brandis, S., Muthukkumarasamy, V., Stantic, B., Blumenstein, M., Headrick, J.P., From feedback loop transitions to biomarkers in the psycho-immune-neuroendocrine network: Detecting the critical transition from health to major depression. *Neurosci Biobehav Rev* 90, 1-15.
37. Takebayashi, M., Hashimoto, R., Hisaoka, K., Tsuchioka, M., Kunugi, H., Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 117, 1119-1122.
38. Yang, C., Tiemessen, K.M., Bosker, F.J., Wardenaar, K.J., Lie, J., Schoevers, R.A., Interleukin, tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review. *J Psychosom Res* 111, 58-68.
39. Zunszain, P.A., Anacker, C., Cattaneo, A., Choudhury, S., Musaeelyan, K., Myint, A.M., Thuret, S., Price, J., Pariante, C.M., Interleukin-1beta: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 37, 939-949.

## Highlights of peripheral biomarkers in major depressive disorder: focus on HPA-axis, inflammation and neurotrophic factors

Investigations intensively focus on peripheral biomarkers in major depressive disorder (MDD), however, an up-to-date and specific tool is still not available. There is an increasing body of data in the literature concerning this issue and the majority of this confirms that most promising markers are related to the HPA axis, inflammation and neurotrophic factors. Results from the addressed area suggest that testing multiple markers together can provide a valuable outcome in concerning diagnosis, treatment selection and monitoring. Several influencing factors altering the levels of biomarkers as well as biologically inappropriate phenotypic measurements contribute to the numerous difficulties of precise evaluation and validation of biomarkers is. By correcting of these biases clinically applicable lab tests can be developed in the near future which will lead to significant improvement in the personalized therapy of MDD with more successful therapeutic outcomes and it will be an important tool in the pharmaceutical developments too.

**Keywords:** biomarkers, neurobiology of depression, neuropsychobiology, therapeutic marker