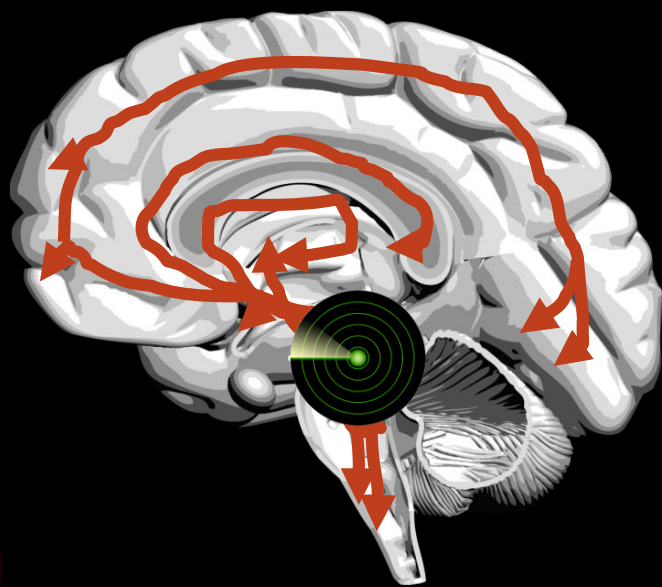


Serotoninski biomarkeri posttraumatskog stresnog poremećaja

Dr. sc. Dubravka Švob Štrac, viša znan. suradnica
Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju
Zavod za molekularnu medicinu
Institut Ruđer Bošković

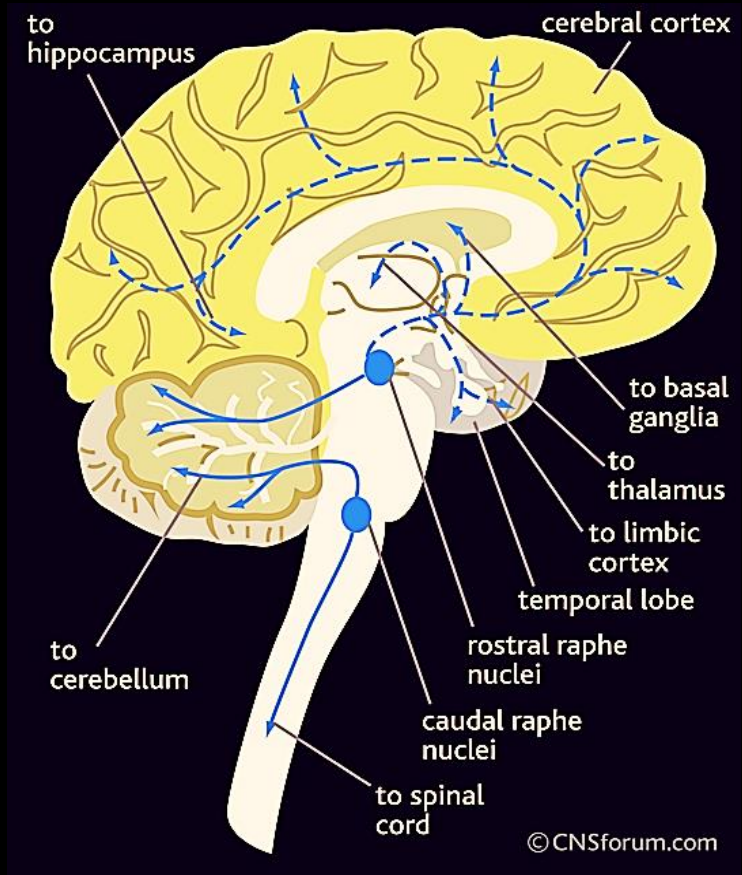
Simptomi PTSP-a

- serotonergička hipoaktivnost u dorzalnim i medijalnim jezgrama rafe
- poremećaj dinamike između amigdale i hipokampusa →
- povećana anksioznost, ljutnja, podražljivost, impulzivnost...
- poremećaj ponašanja, raspoloženja, spavanja, kognitivnih funkcija (učenje, pamćenje, govor, pažnja), osjećaja..
- antidepresivi: lijekovi za PTSP

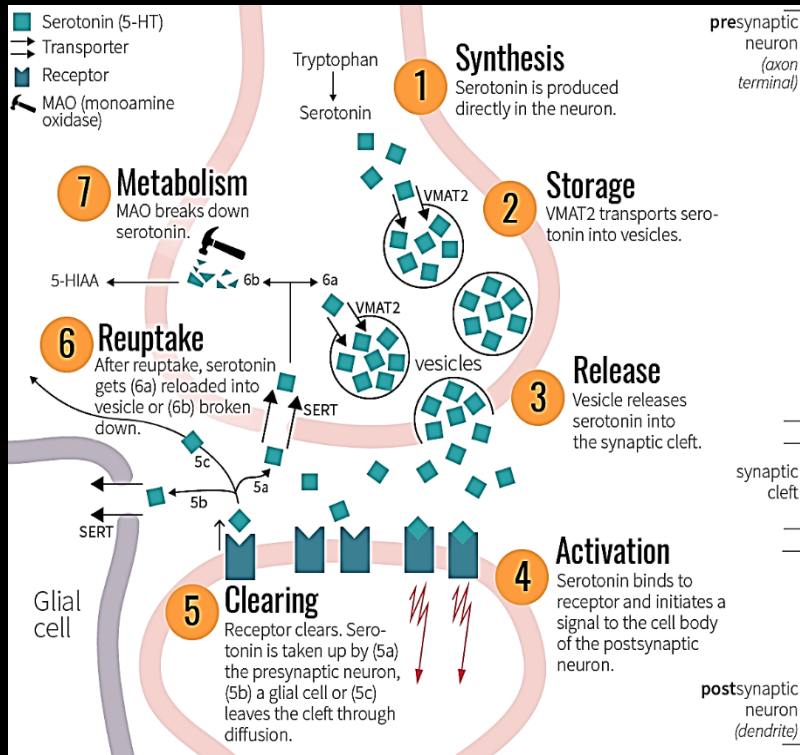


Serotonin (5-HT)

- neurotransmitor, neuromodulator, neurotropni i neuroprotektivni učinak
- utječe na široki raspon bioloških i psiholoških funkcija: spavanje, apetit, seksualne funkcije, raspoloženje, osjećaji, osjet bola, kognitivne funkcije...
- povezanost s impulzivnosti, iritabilnosti, antisocijalnim, suicidalnim, agresivnim ponašanjem, poremećajima ličnosti, zlouporabom droga i alkohola...
- sintetizira se iz prekursora triptofana pomoću triptofan-hidroksilaze u tijelima 5-HT neurona u dorzalnim i medijalnim jezgrama rafe koji projiciraju aksone u amigdalnu, striju terminalis, hipokampus, PFC

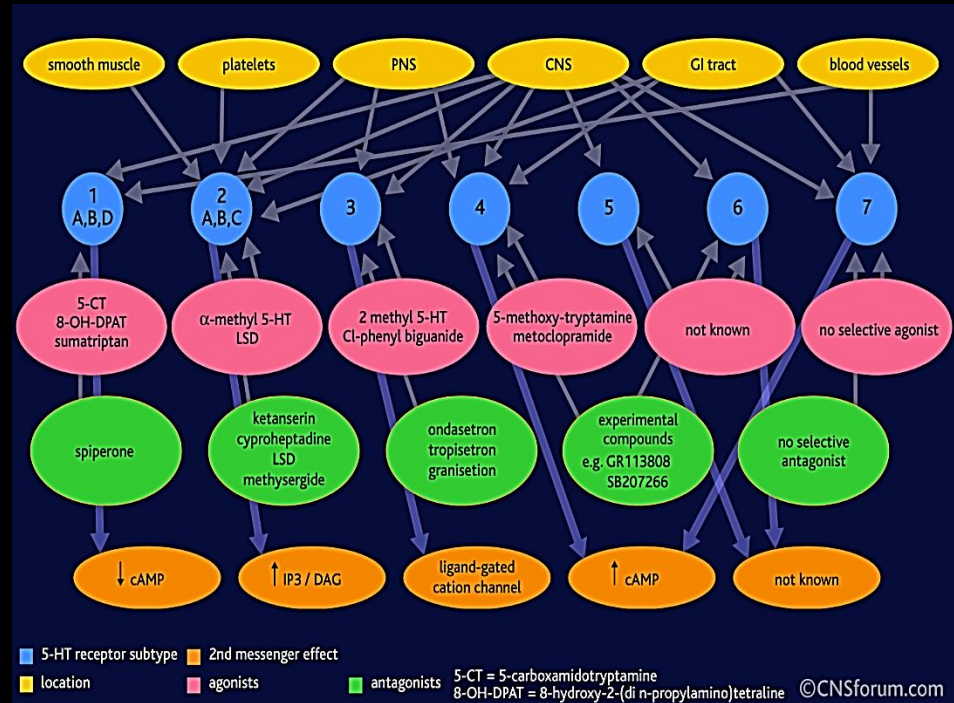


Serotonin (5-HT)

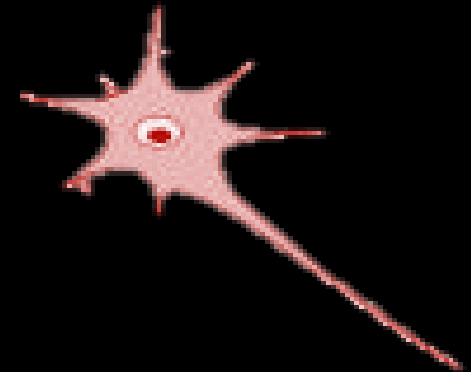


- 5-HT receptori: 7 skupina s podskupinama, različita rasprostranjenost, funkcija, i farmakologija, svi osim 5-HT₃ su metabotropni

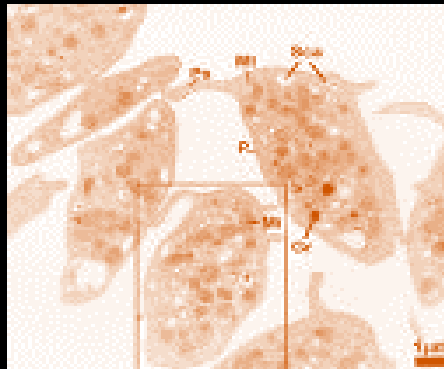
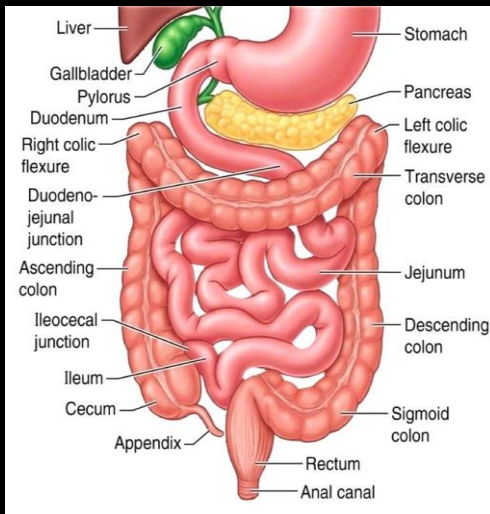
- ponovni unos u presinaptični završetak pomoću 5-HT prijenosnika, a razgradnja pomoću enzima monoamino-oksidge (MAO) koja postoji u 2 izoforme MAO-A i MAO-B



1-5%
Centralni (SŽS) serotonin

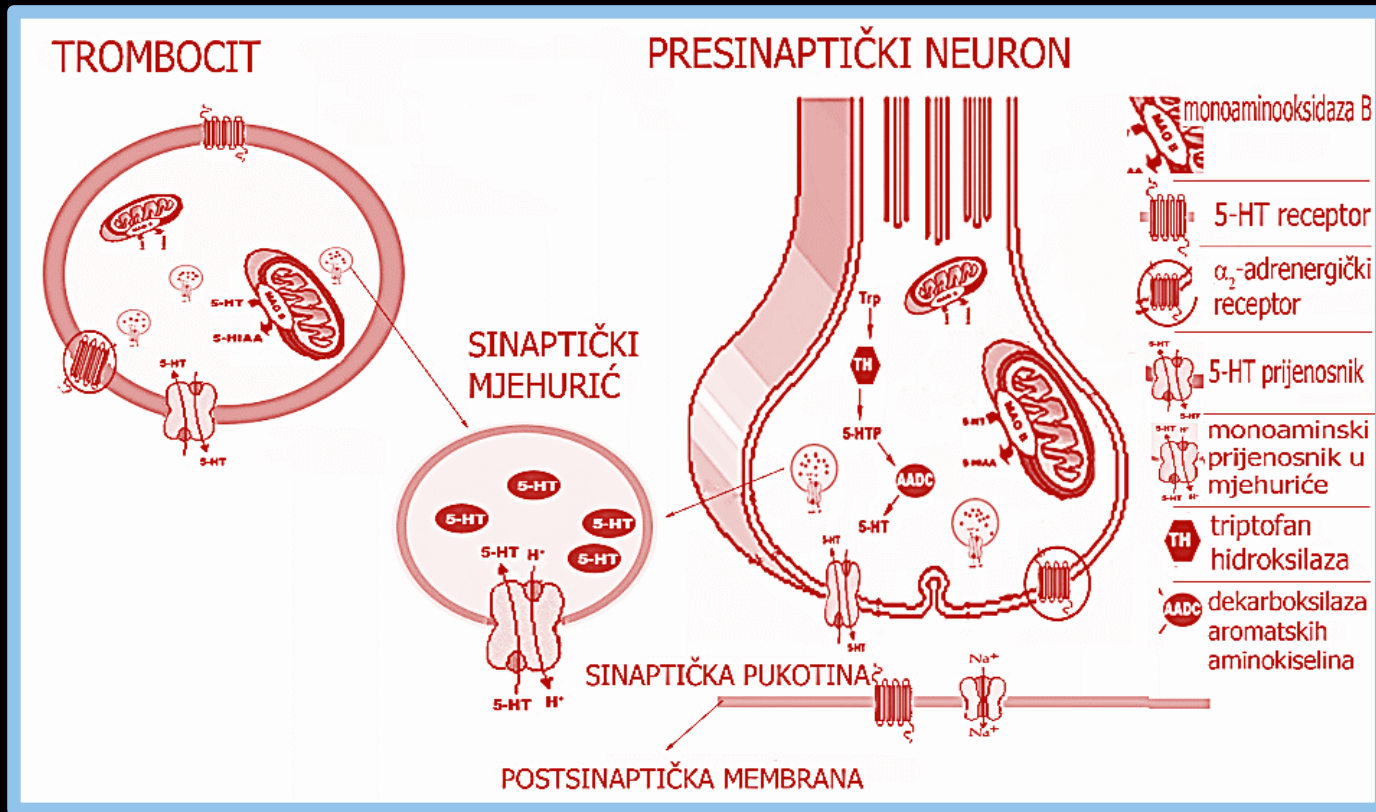


91-95%
Periferni serotonin



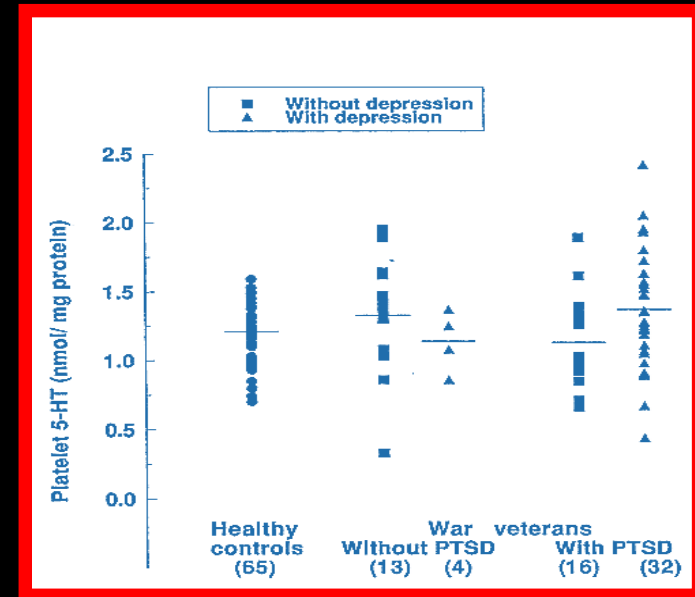
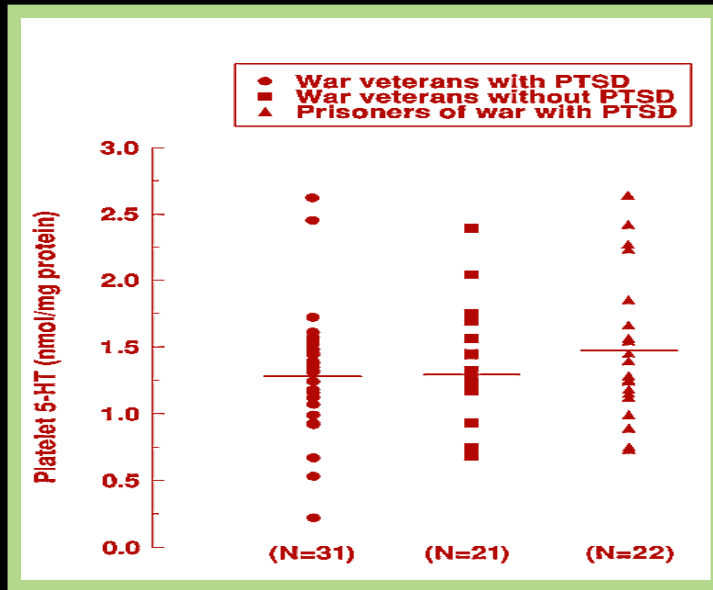
KMB

Sličnosti između trombocita i 5-HT neurona



- korištenje trombocita kao ograničenih perifernih modela središnjih 5-HT neurona

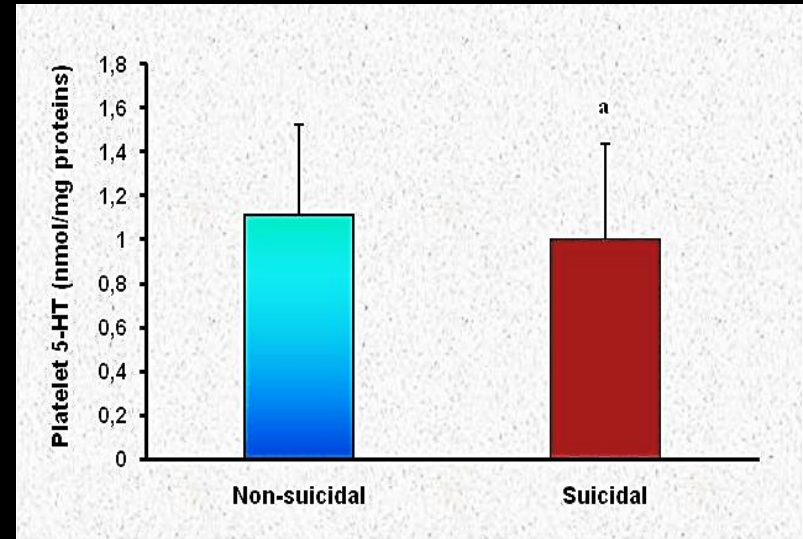
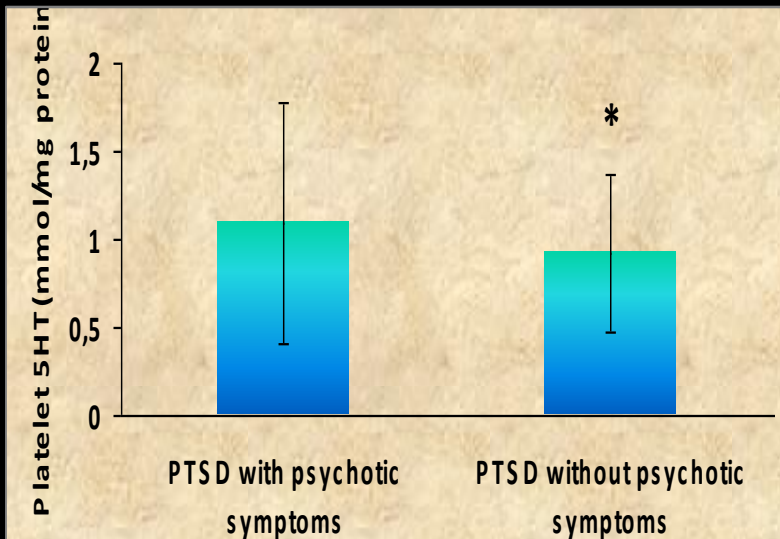
Trombocitni 5-HT u PTSP-u



- koncentracija trombocitnog 5-HT nije se razlikovala u ratnih veterana sa i bez PTSP-a kao niti između veterana sa PTSP-om sa i bez komorbidne depresije

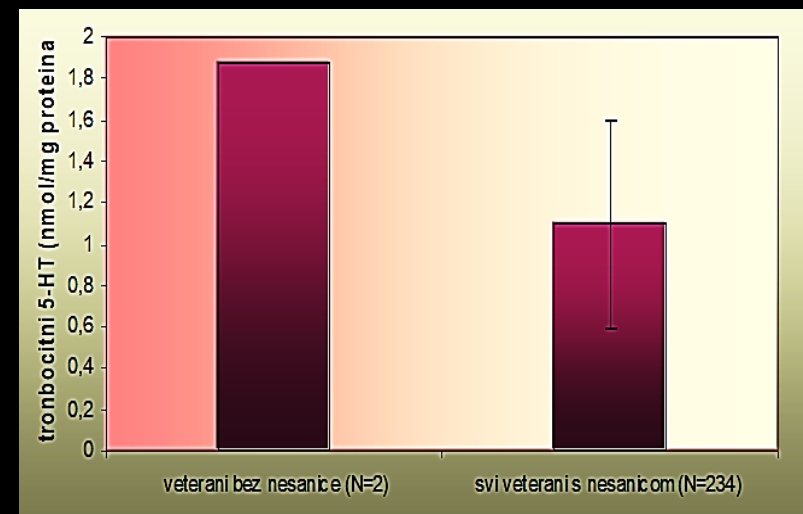
Pivac i sur. 2002, Muck-Seler i sur. 2003

Trombocitni 5-HT u PTSP-u

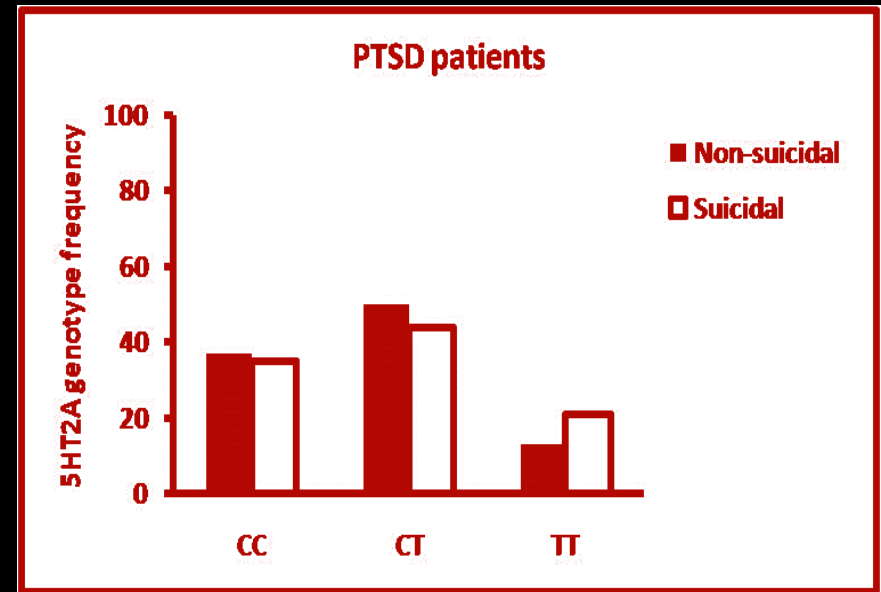
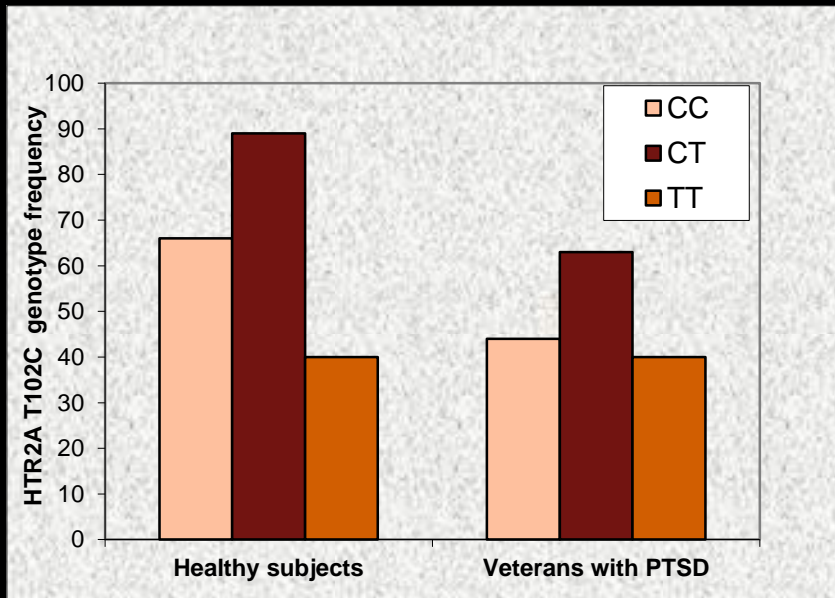


- koncentracija trombocitnog 5-HT povišena je u veterana s psihotičnim PTSP-om, a snižena kod suicidalnih veterana sa PTSP-om i kod veterana sa PTSP koji imaju insomniju

Pivac i sur. 2007, Kovačić i sur. 2008



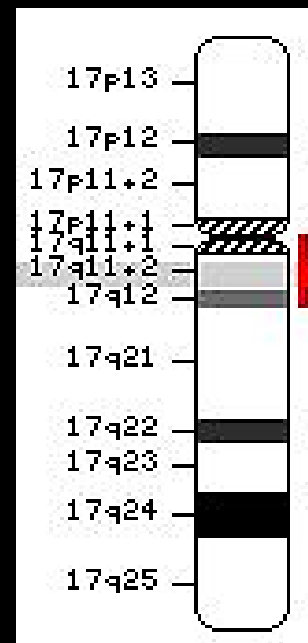
102T/C *HTR2A* i PTSP



- raspodjela genotipova CC, CT i TT polimorfizma gena *HTR2A* 102T/C nije se razlikovala između ratnih veterana sa PTSP-om i zdravih ispitanika kao niti između veterana sa PTSP-om sa ili bez suicidalnog ponašanja

Serotoninski prijenosnik (5-HT transporter, 5-HTT, SERT)

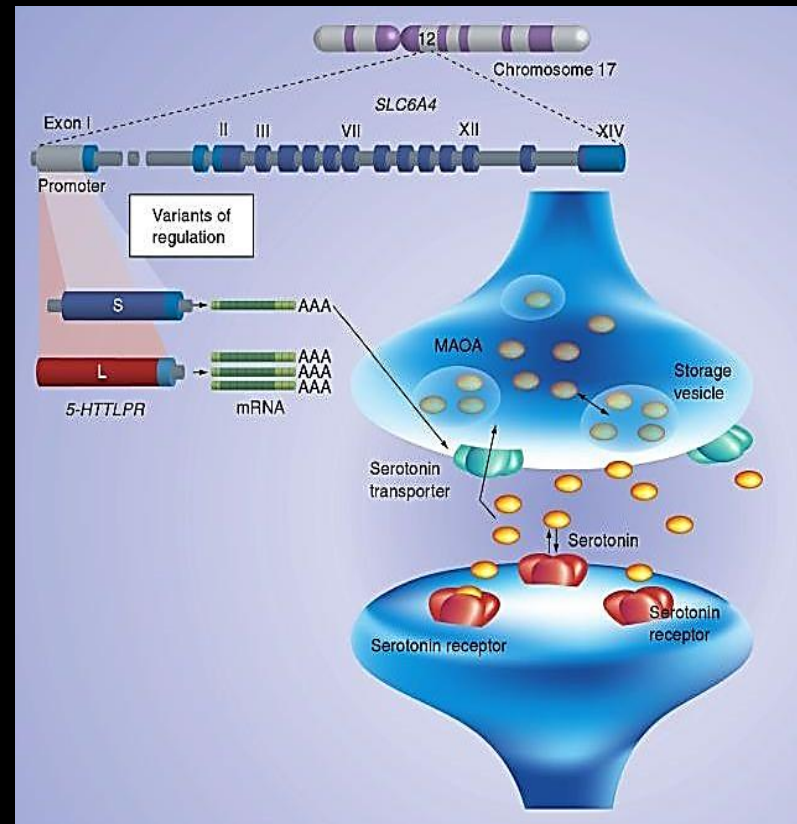
- na završecima 5-HT neurona i membrani trombocita
- funkcija: prekid djelovanja 5-HT-a unutar sinapse (unos u presinaptički neuron) i unos 5-HT-a iz krvi u trombocite
- regulira veličinu i trajanje 5-HT neurotransmisije, ciljno mjesto za različite antidepresivne lijekove
- gen za 5-HTT (5-HTT, SERT, SLC6A4) - na kromosomu 17 (regija 17q11.1-q12)



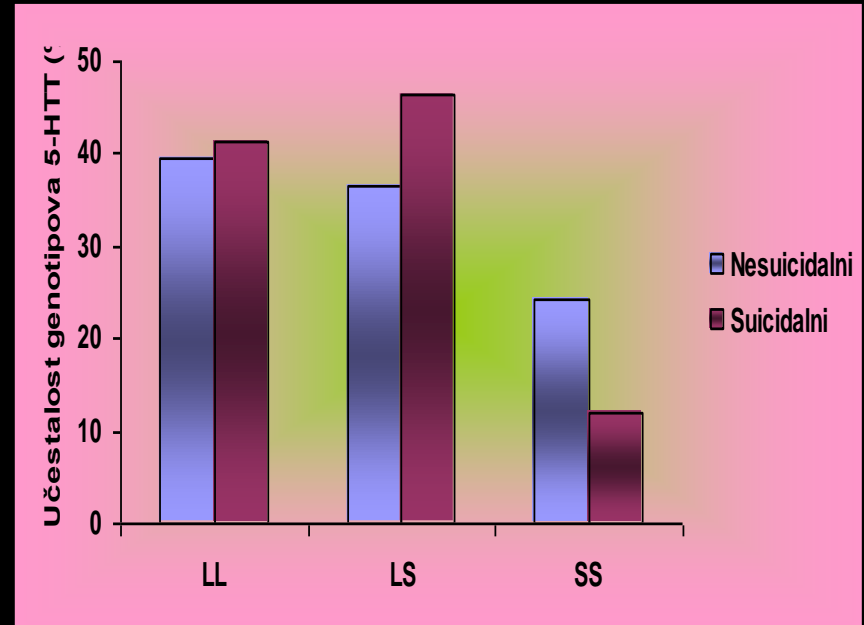
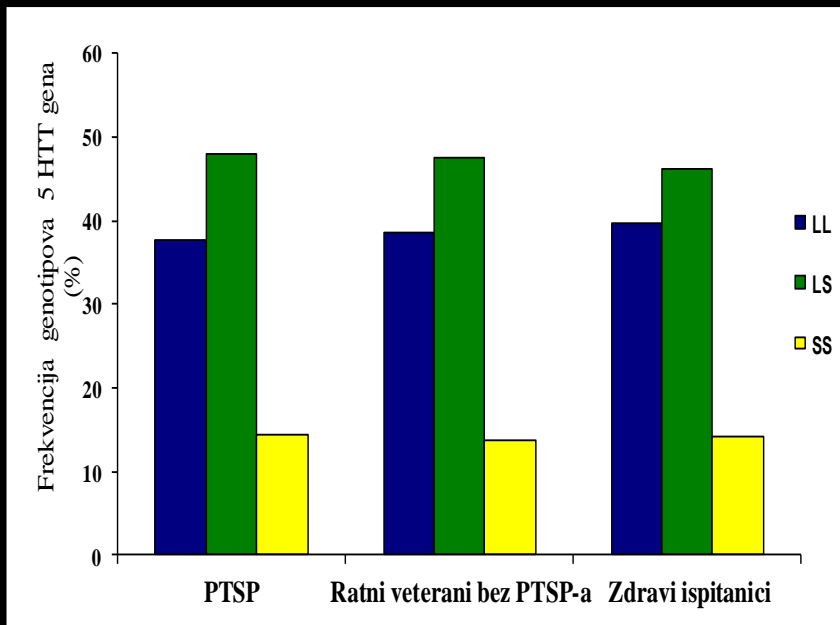
5-HTTLPR

Polimorfna regija vezana za gen serotoninskog transportera

- od 14-16 kopija ponavljajuće sekvence duge 22 pb, utječe na regulaciju transkripcijske aktivnosti gena *5-HTT-a*
- kratki (S alel) od 14 ponavljajućih jedinica, a dugi (L alel) od 16 ponavljajućih jedinica
- **L alel:** učinkovitija ekspresija gena, 2 x viša bazalna aktivnost *5-HTT-a*
- **S alel:** manja konc. mRNA za *5-HTT*, brojni poremećaji ponašanja, bolesti, loš odgovor na antidepresive

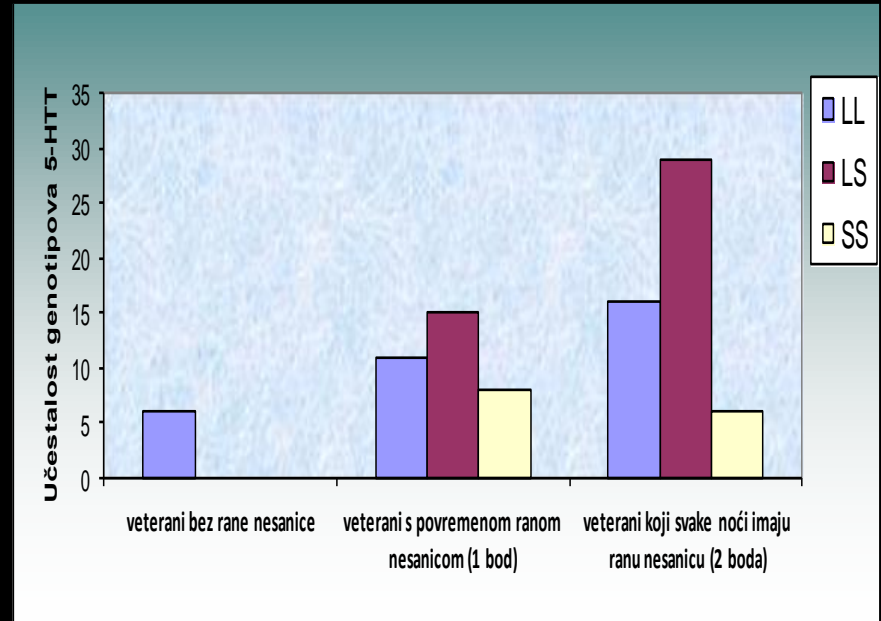
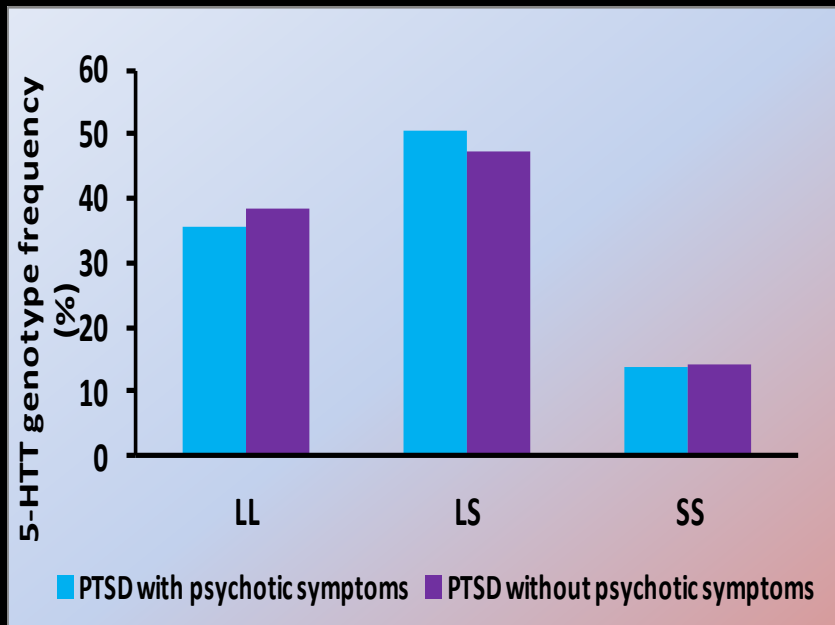


5-HTTLPR I PTSP



- slična raspodjela genotipova 5-HTTLPR (LL, LS i SS) između veterana sa ili bez PTSP-a, kao i zdravih ispitanika, kao i između veterana sa PTSP-om sa ili bez suicidalnog ponašanja

5-HTTLPR i PTSP



- slična raspodjela genotipova (LL, LS i SS) u veterana sa PTSP-om sa ili bez psihotičnih simptoma, ali frekvencija genotipova ($p=0.008$), te alela ($p=0.012$) različita između veterana s PTSP-om sa ili bez različitih stupnjeva insomnije (HRS čestica 4): veterani sa insomnijom češći S nosioci (SS + SL genotip) ($p=0.004$) od veterana bez insomnije

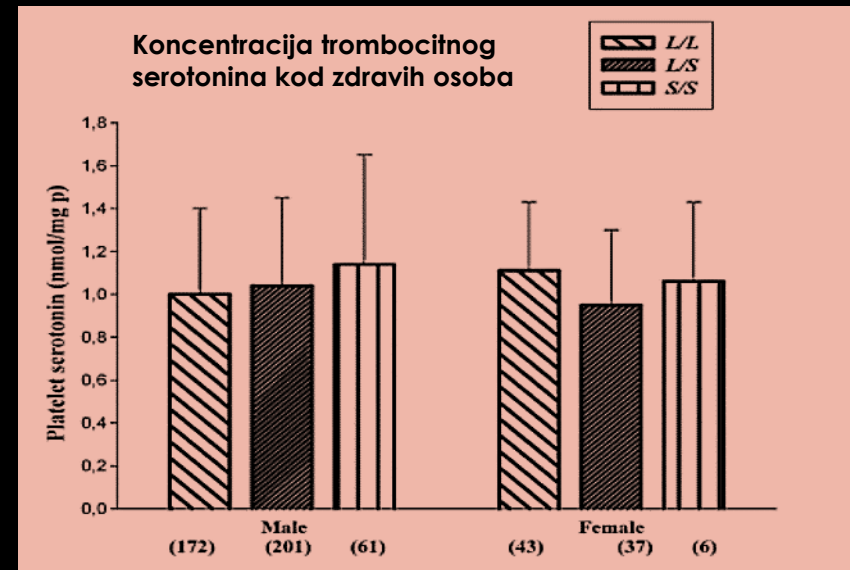
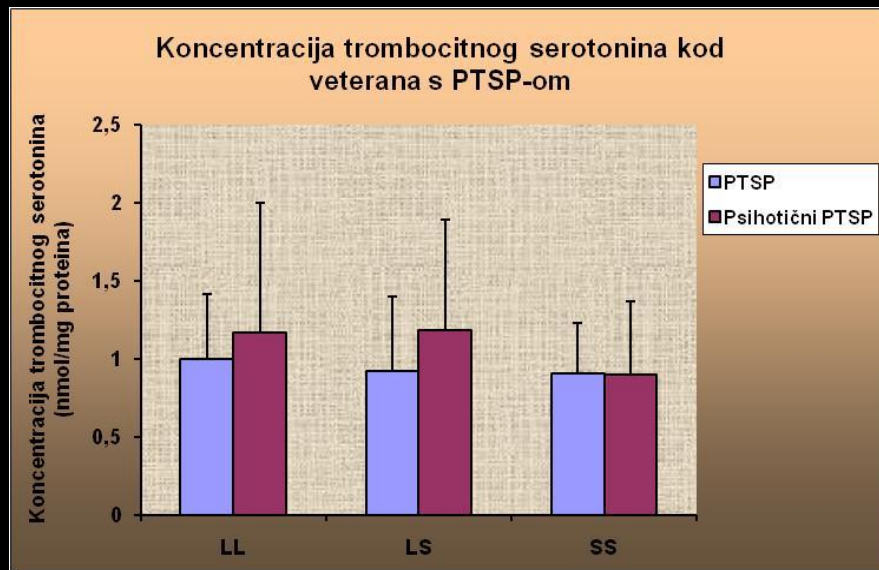
5-HTTLPR i PTSP

CAPS bodovi	45-65	66-95	96-136
PTSP simptomi	blagi	umjereni	teški
5-HTTLPR polimorfizam			
LL (%)	26 (22.6)	60 (52.2)	29 (25.2)
S nosioci (%)	61 (30.3)	93 (46.3)	47 (23.3)
$\chi^2=2.21, df=2, p=0.33, NS$			

Kovacic Petrovic i sur. 2016

- 5-HTTLPR genotipovi i aleli nisu bili značajno povezani sa težinom simptoma u PTSP-u

Utjecaj 5-HTTLPR na trombocitni 5-HT

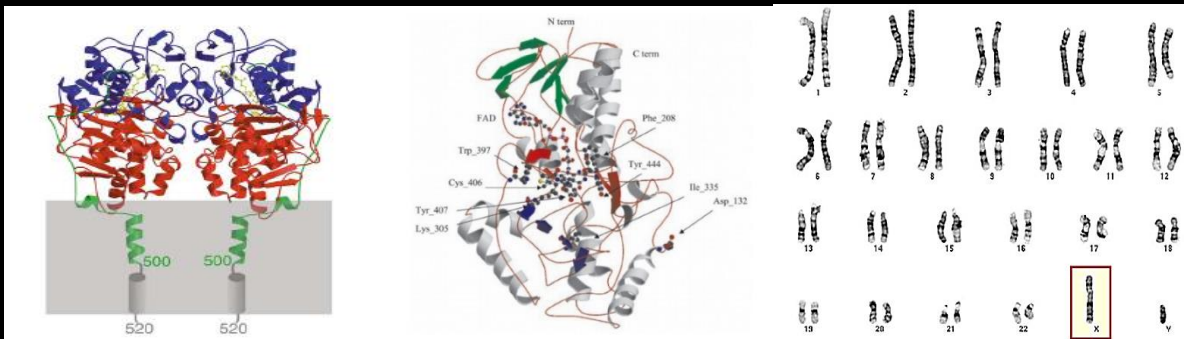


Pivac i sur. 2009

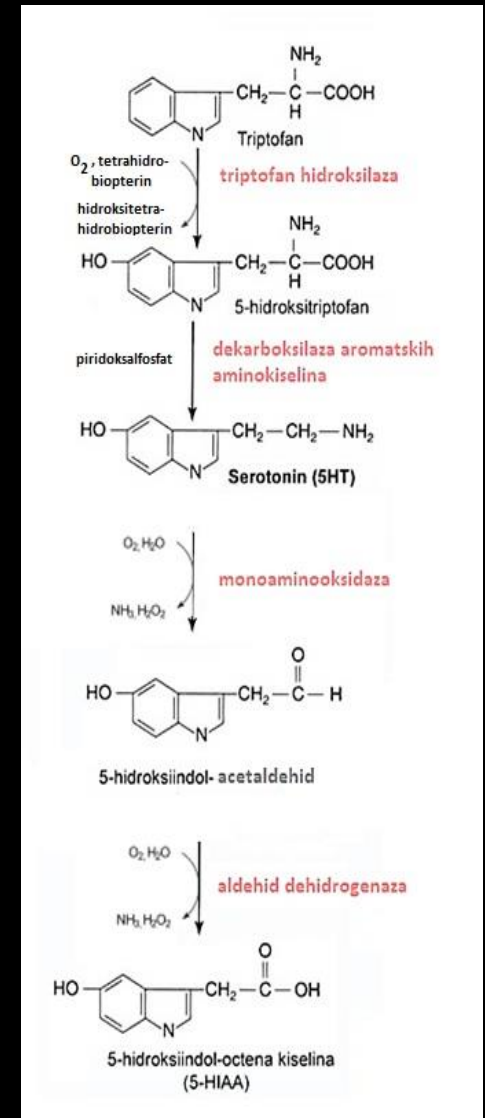
- nema razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT kod nosioca SS, SL ili LL genotipa 5-HTTLPR u ispitanika s psihotičnim i ne-psihotičnim PTSP-om, kao ni u zdravih ispitanika. 5-HTTLPR polimorfizam ne utječe na koncentraciju trombocitnog 5-HT

Monoaminooksidaza

- razgrađuje biogene amine: DA, 5HT, NA, A, tiramin... 2 izoforme (MAO-A i MAO-B) različite prema lokalizaciji, substratima i inhibitorima



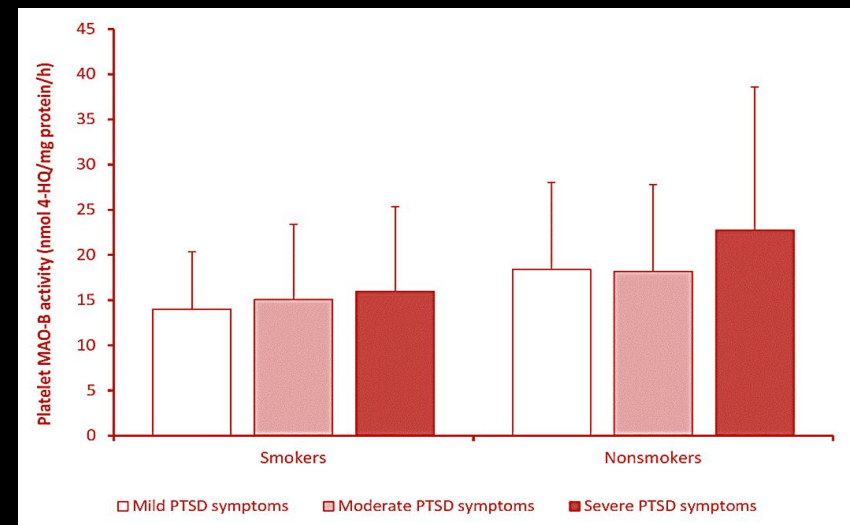
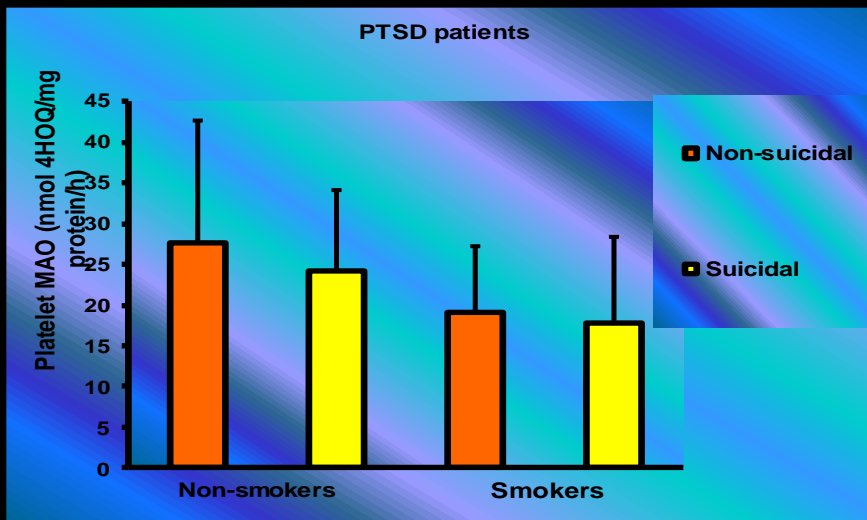
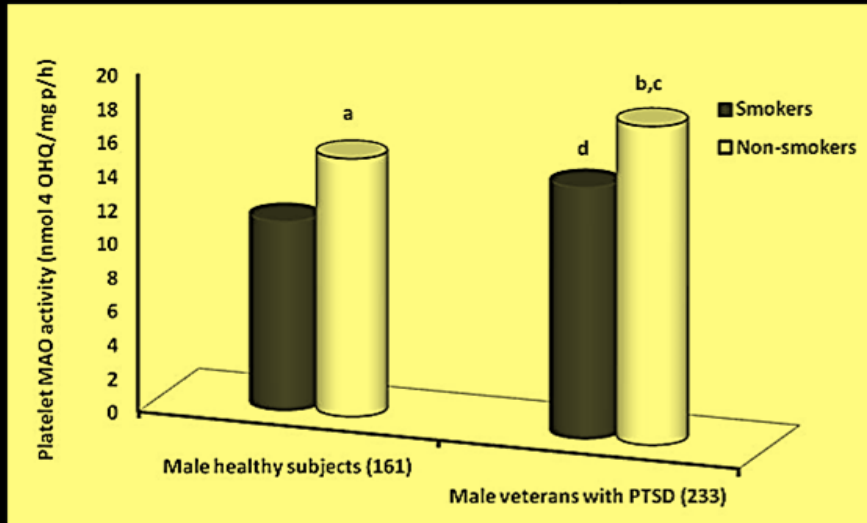
- MAO-B razgrađuje egzogene amine i DA – u trombocitima-periferni pokazatelj
- promijenjena aktivnost MAO povezana s poremećajima ponašanja (agresija, agitacija, suicidalnost) i mentalnim poremećajima
- na aktivnost MAO-B utječu razni čimbenici (spol, dob, etnicitet, pušenje i neke neurodegenerativne bolesti)



MAO-B

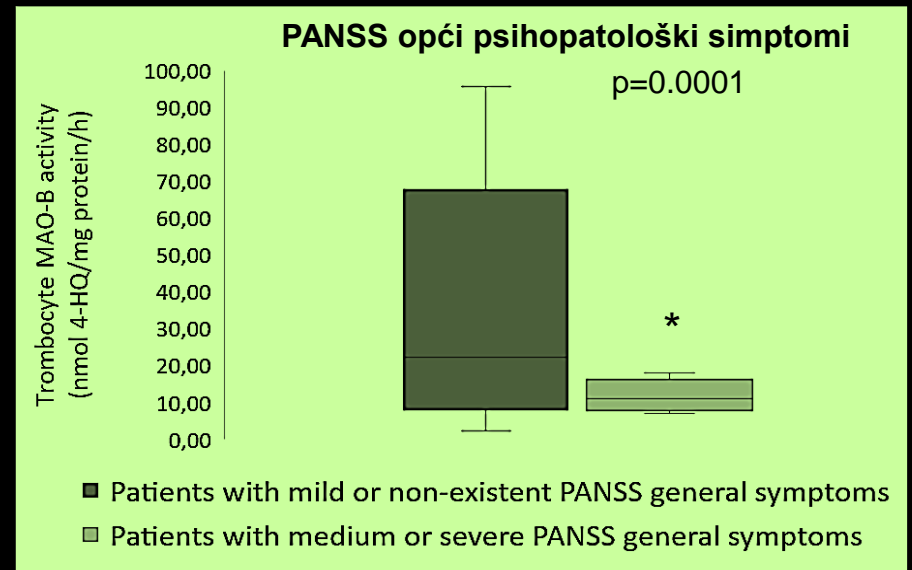
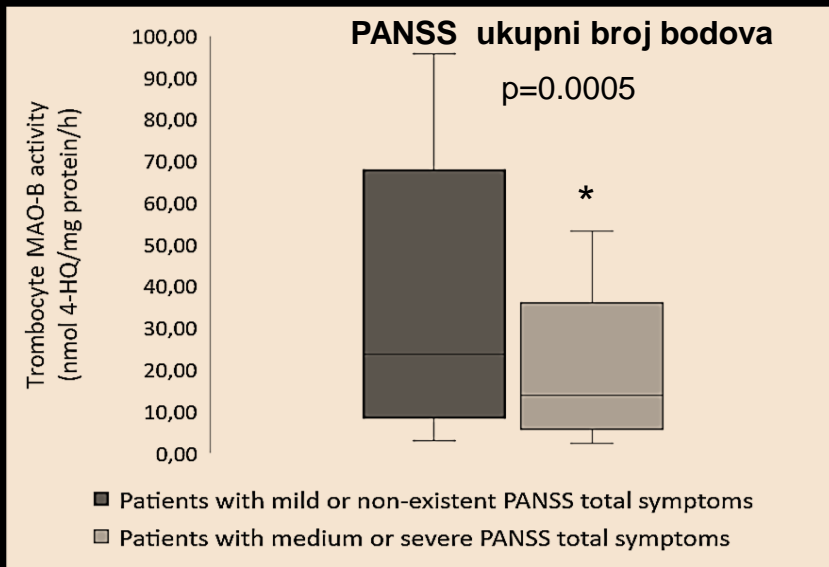
- trombocitna MAO-B aktivnost povišena u PTSP-u, a nepromijenjena u suicidalnom PTSP-u i kod veterana s PTSP-om s različitim težinom simptoma prema CAPS

Pivac i sur. 2007



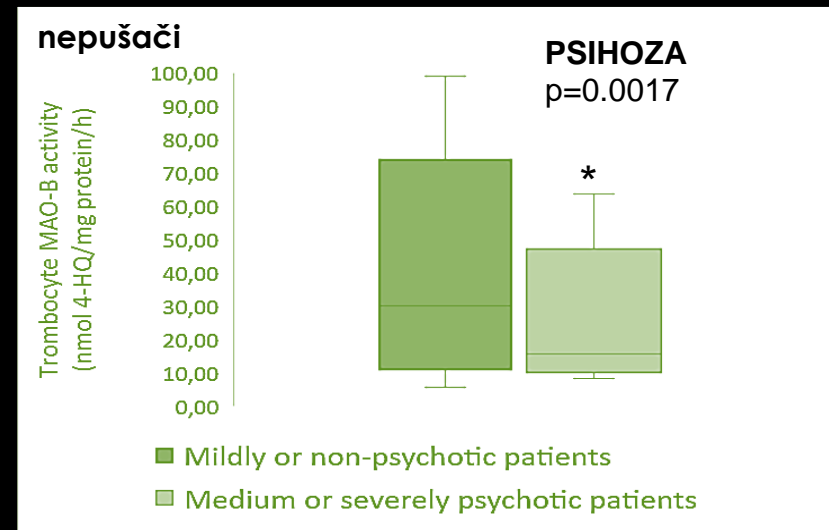
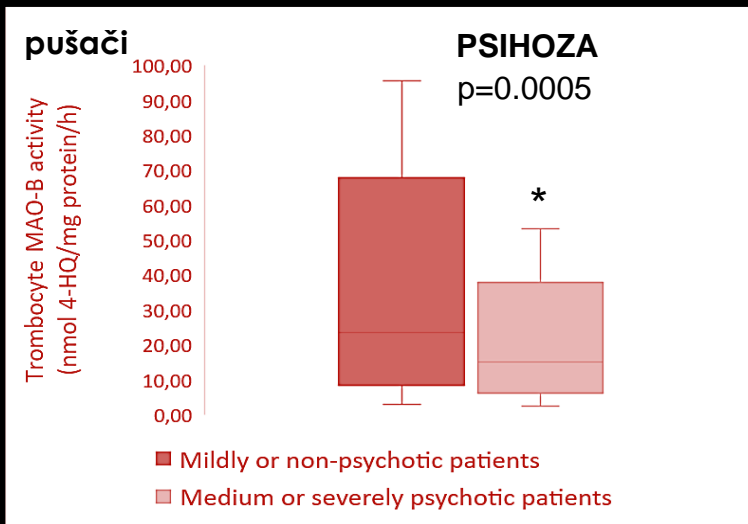
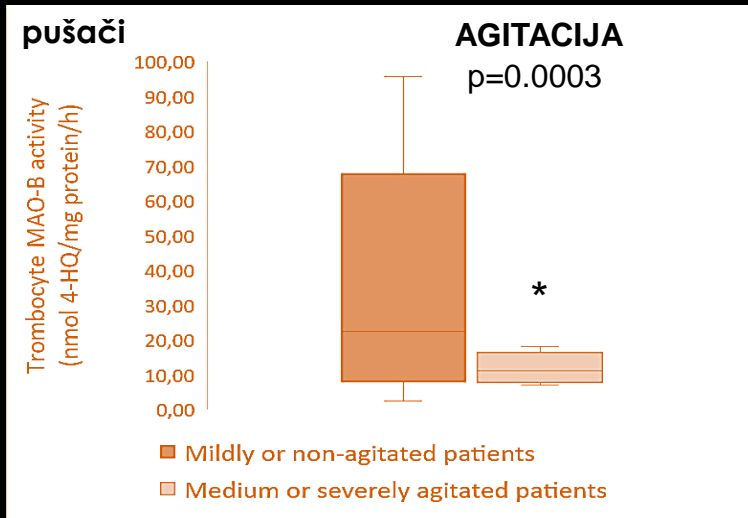
MAO-B

- smanjena trombocitna MAO-B aktivnost u pušača veterana s PTSP-om s težim simptomima na PANSS ljestvici, te na podskali PANSS za opće psihopatološke simptome u usporedbi sa veteranima s PTSP-om bez ili s blagim simptomima



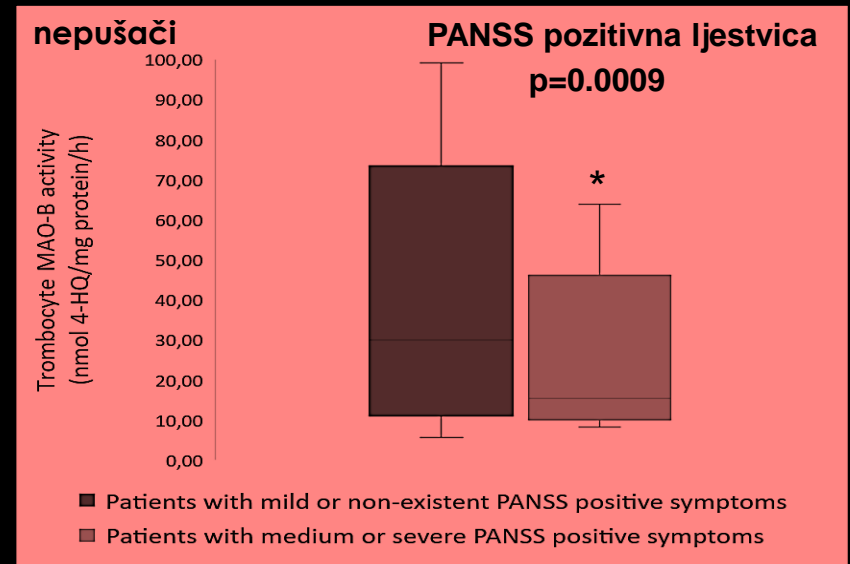
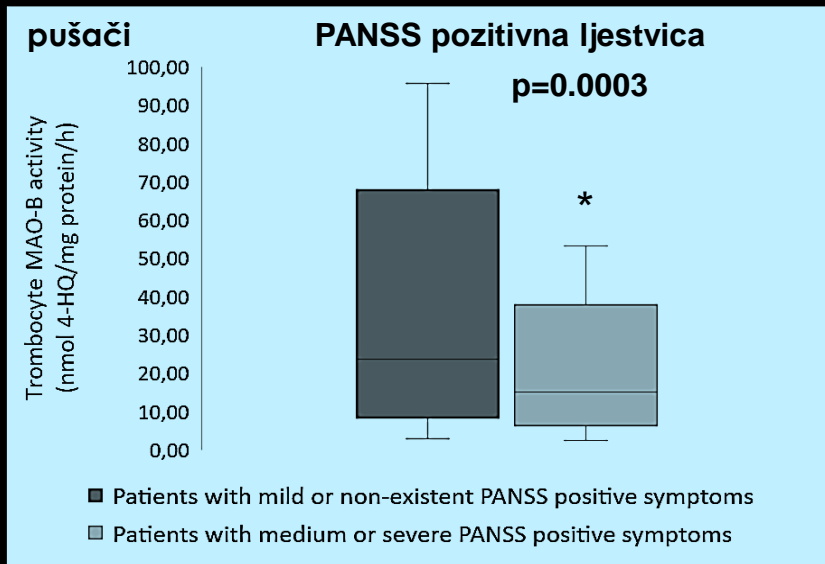
MAO-B

- smanjena aktivnost trombocitne MAO-B u pušača veterana s PTSP-om s težim simptomima na PANSS podskali agitacije, a u pušača i nepušača veterana s PTSP-om s težim simptomima na PANSS podskali psihotičkih simptoma u usporedbi s veteranima s PTSP-om bez ili s blagim simptomima



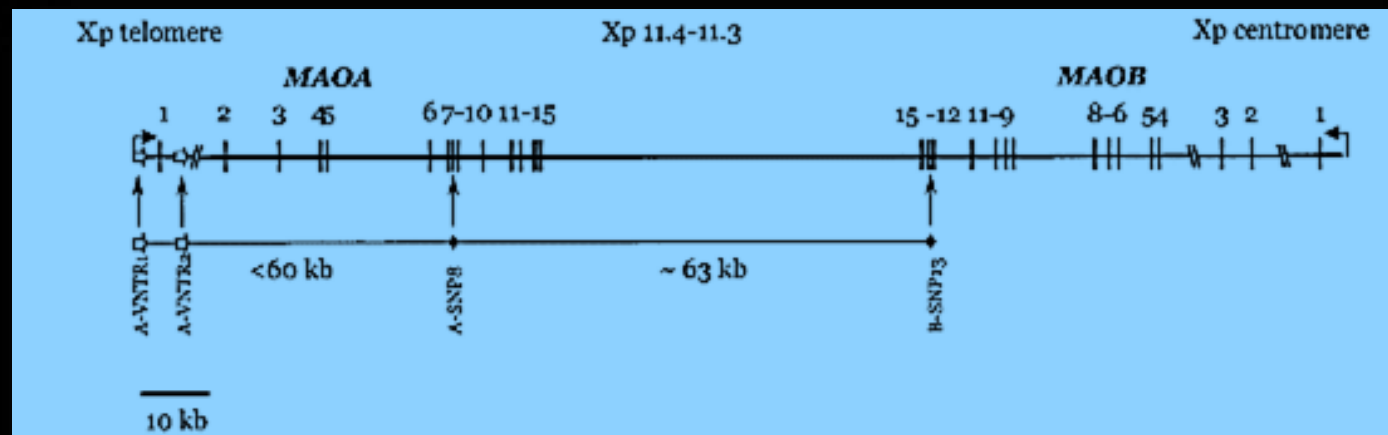
MAO-B

- smanjena aktivnost trombocitne MAO-B u pušača i nepušača veterana s PTSP-om s težim simptomima na PANSS podskali za pozitivne simptome u usporedbi s veteranima s PTSP-om bez ili s blagim simptomima

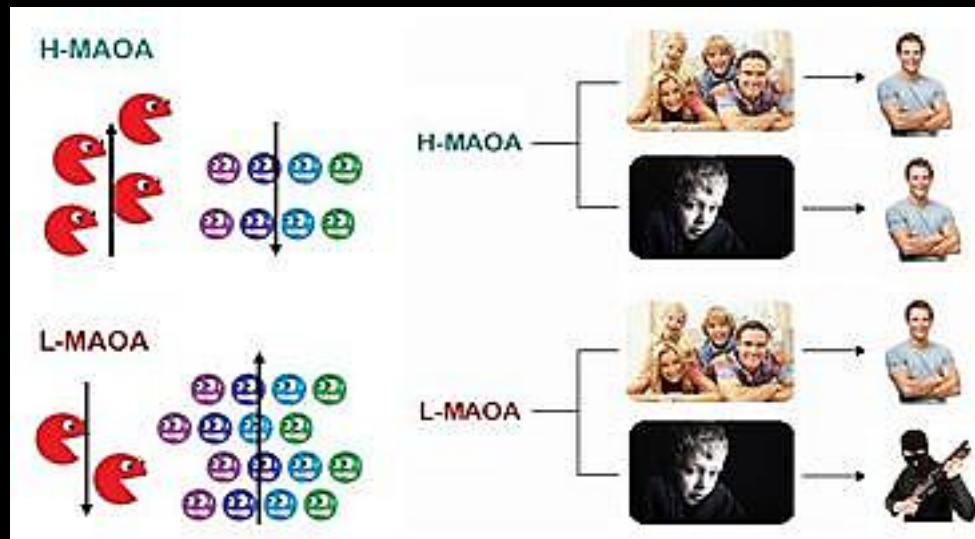
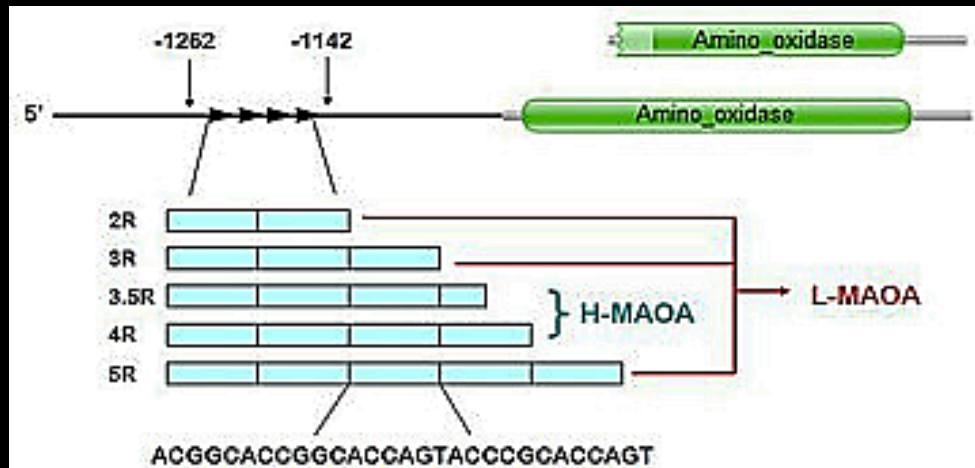


MAOB intron 13 polimorfizam

- geni za MAO-A i MAO-B na X kromosomu
- A/G polimorfizam (rs1799836) 13. introna gena za MAO-B utječe na stabilnost i translaciju MAO-B mRNA
- kontraverzni podatci o utjecaju na aktivnost trombocitne MAO-B

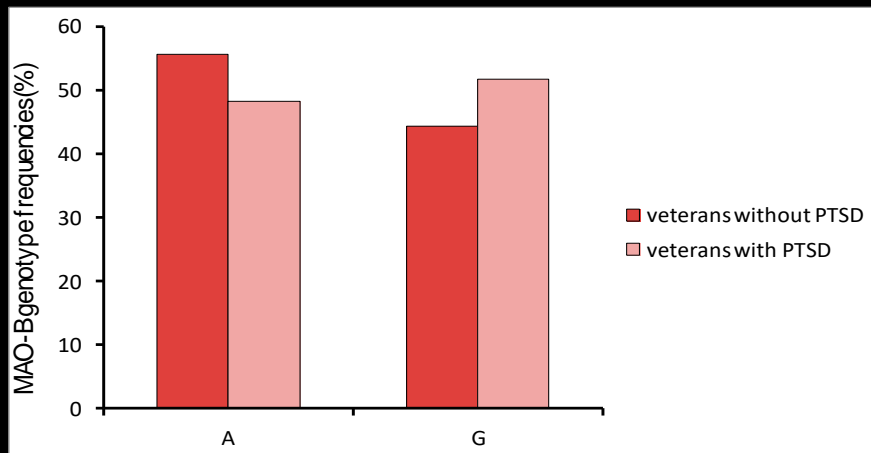


MAOA uVNTR polimorfizam

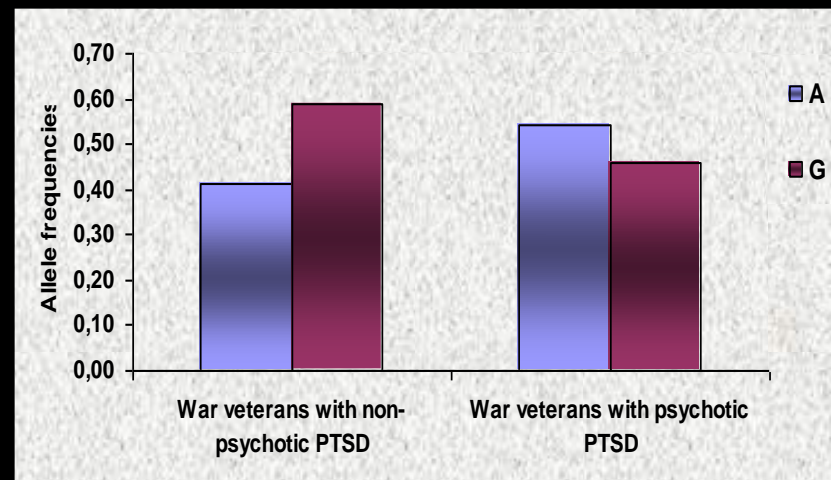


- L-MAOA - 2, 3 i 5 uzastopnih ponavljanja povezan sa nižom efikasnosti transkripcije gena MAOA
- H-MAOA - 3.5 i 4 broj ponavljanja povezan sa višom transkripcijskom aktivnosti gena MAOA
- agresija i agitacija povezane s L-MAOA varijantama u interakciji s okolišem

MAOB intron 13 polimorfizam

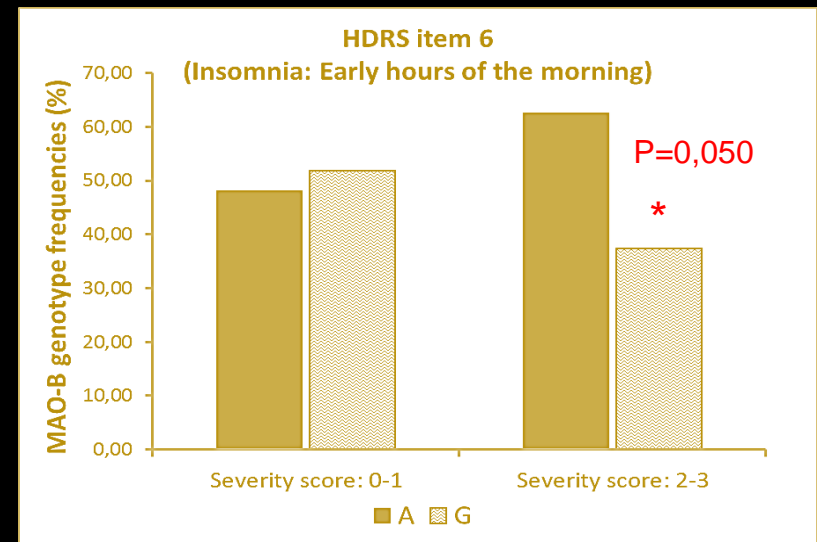
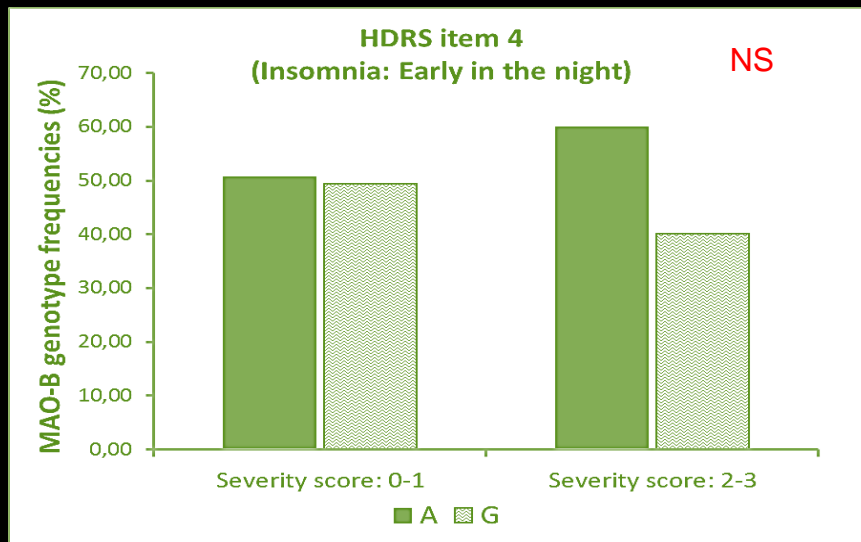
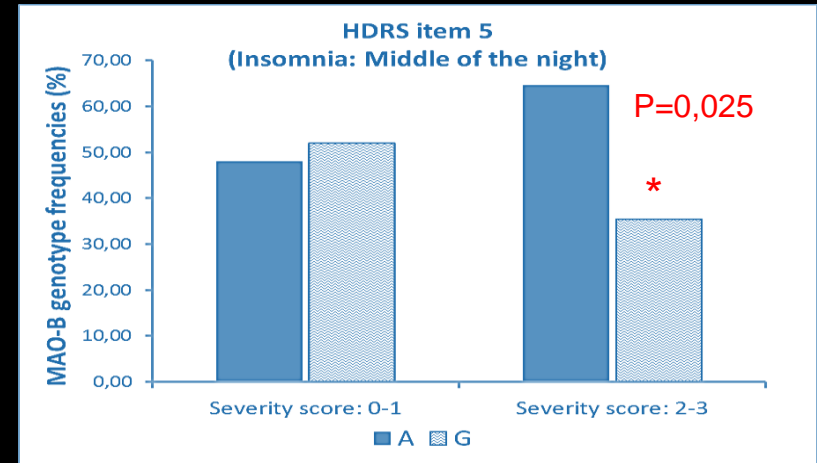


- slična raspodjela alela MAO-B intron 13 polimorfizma između istraživanih skupina (veterani sa i bez PTSP-a, veterani sa psihotičnim i nepsihotičnim PTSP-om, suicidalni i nesuicidalni veterani sa PTSP-om)

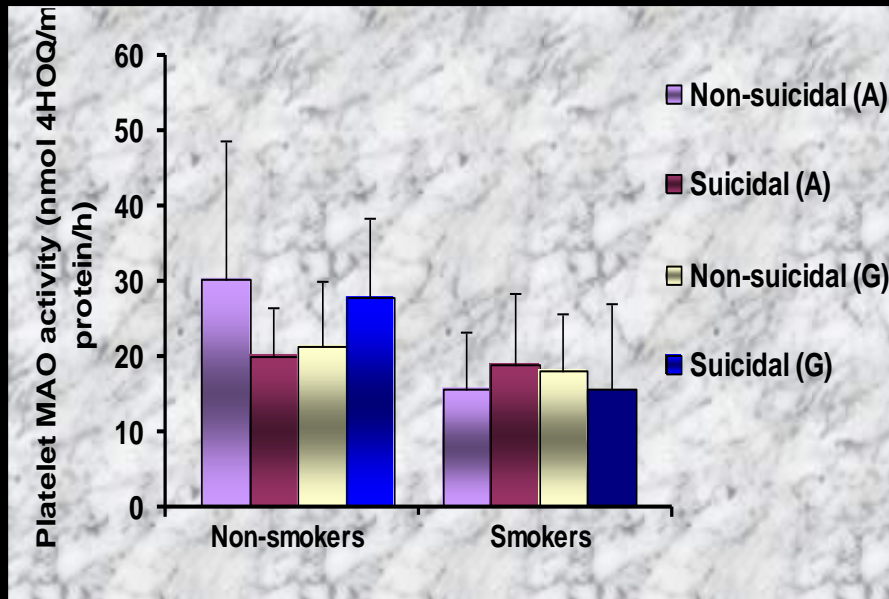
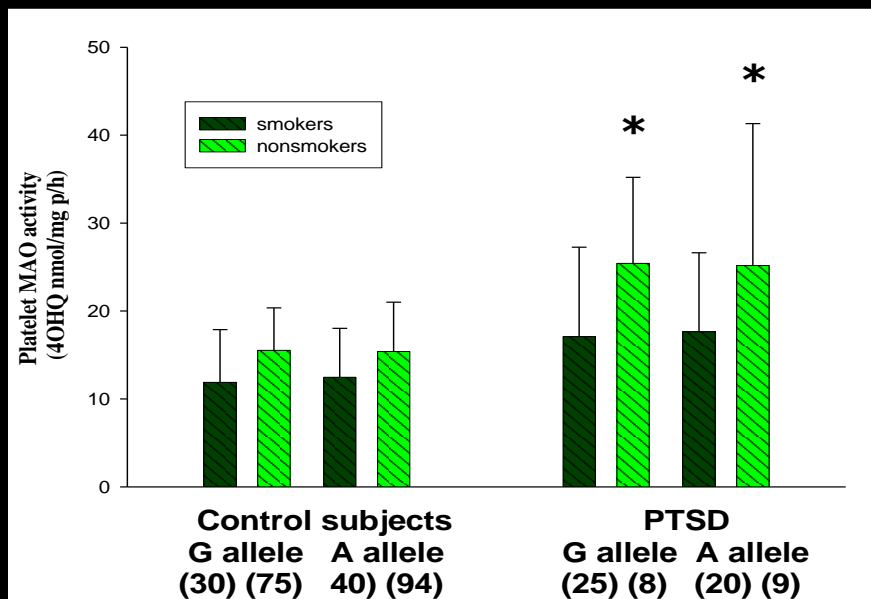


MAOB intron 13 polimorfizam

- značajna razlika u raspodjeli alela (više A alela) MAO-B intron 13 G/A polimorfizma u veterana s srednjom i kasnom insomnijom prema HDRS ljestvici (čestica 5 i 6)



MAOB intron 13 polimorfizam



- bez razlike u aktivnosti trombocitne MAO-B između nosioca alela MAOB intron 13 polimorfizma u veterana s PTSP-om i kontrolnih ispitanika kao ni u suicidalnih i ne-suicidalnih veterana s PTSP-om

MAOA uVNTR i MAOB intron 13 polimorfizam

Table 2. The distribution of the MAOB rs1799836 and MAOA-uVNTR variants in veterans with PTSD subdivided according to the different categories: PTSD severity symptoms, symptoms of agitation and psychotic symptoms.

	MAOB rs1799836		MAOA-uVNTR	
	A N (%)	G N (%)	Low-activity variant N (%)	High-activity variant N (%)
PTSD symptoms				
PTSD severity symptoms (CAPS)				
Mild (range: 46–65 CAPS scores)	34 (26.6)	18 (16.4)	22 (31.0)	28 (21.9)
Moderate (range: 66–95 CAPS scores)	57 (44.5)	66 (60.0)	34 (47.9)	69 (53.9)
Severe (range: 96–136 CAPS scores)	37 (28.9)	26 (23.6)	15 (21.1)	31 (24.2)
χ^2 test	$\chi^2 = 6.176; df = 2; p = 0.046$		$\chi^2 = 2.017; df = 2; p = 0.365$	
Agitation (PANSS)				
PANSS-EC scores <14	91 (71.1)	86 (78.2)	15 (21.1)	32 (25.0)
PANSS-EC scores ≥ 14	37 (28.9)	24 (21.8)	56 (78.9)	96 (75.0)
χ^2 test	$\chi^2 = 1.210; df = 1; p = 0.271$		$\chi^2 = 0.195; df = 1; p = 0.658$	
Psychotic symptoms (PANSS)				
PANSS psychotic symptoms <16	103 (80.5)	89 (80.9)	10 (14.1)	23 (18.0)
PANSS psychotic symptoms ≥ 16	25 (19.5)	10 (19.1)	61 (85.9)	105 (82.0)
χ^2 test	$\chi^2 = 0.006; df = 1; p = 0.937$		$\chi^2 = 0.257; df = 1; p = 0.612$	

- MAOB rs1799836, ali ne MAOA uVNTR polimorfizam povezan je sa težinom traumatskih simptoma u PTSP-u, dok MAOB rs1799836 i MAOA VNTR nisu povezani sa agitacijom i psihotičnim simptomima u PTSP-u

MAOA VNTR i MAOB intron 13 polimorfizam

Table 3. Association of the scores for PTSD severity symptoms, symptoms of agitation and psychotic symptoms with the MAOB rs1799836 and MAOA-uVNTR variants in veterans with PTSD.

Scores	MAOB rs1799836		MAOA-uVNTR	
	A Median (25–75%)	G Median (25–75%)	Low-activity variant Median (25–75%)	High- activity variant Median (25–75%)
PTSD symptoms				
PTSD severity scores (CAPS)	72 (64.3–97.8)	75 (69.0–95.0)	71 (62.0–86.0)	72.5 (62.0–86.0)
Mann–Whitney test	$U = 6530.0; p = 0.336$		$U = 4208.0; p = 0.388$	
Symptoms of agitation				
Agitation scores (PANSS)	10 (9.0–14.8)	10 (9.0–11.3)	10 (9.0–11.0)	10 (9.0–13.8)
Mann–Whitney test	$U = 6859.0; p = 0.728$		$U = 4363.5; p = 0.366$	
Psychotic symptoms				
Psychotic scores (PANSS)	4 (4.0–12.5)	4 (4.0–5.0)	4 (4.0–5.0)	4 (4.0–9.5)
Mann–Whitney test	$U = 6831.0; p = 0.643$		$U = 4283.5; p = 0.422$	

- MAOB rs1799836 i MAOA uVNTR polimorfizam nije povezan sa brojem bodova na CAPS skali, PANSS podskalama za agitaciju i psihotične simptome

Zaključak

- koncentracija trombocitnog 5-HT povišena u psihotičnom PTSP-u, a snižena u PTSP-u sa suicidalnim ponašanjem i insomijom
- trombocitna MAO-B aktivnost povišena u veterana sa PTSP-om, ali snižena u PTSP-u sa težim pozitivnim, psihotičnim, agitiranim, općim psihopatološkim simptomima na PANSS skali, te snižena pod utjecajem pušenja
- trombocitni 5-HT i MAO-B mogući teranostički biomarkeri određenih simptoma PTSP-a i za adekvatnu prilagodbu terapije
- MAOB intron 13 polimorfizam ne utječe na aktivnost trombocitne MAO-B, a 5-HTTLPR polimorfizam ne utječe na koncentraciju trombocitnog 5-HT
- MAO-B intron 13 i 5-HTTLPR polimorfizmi nisu povezani s PTSP-om, sa psihozom i suicidalnošću, ali povezani s insomnijom u PTSP-u

Laboratorij za mol. neuropsihijatriju
Zavod za mol. medicinu
Institut Ruđer Bošković

Professor
Nela Pivac



Dubravka Švob
Štrac, PhD



Marcela
Konjevod, MSc



Gordana Nedić
Erjavec, PhD



Matea Nikolac
Perković, PhD



Lucija Tudor, MSc

Suradnici:

Doc. Suzana Uzun i Oliver
Kozumplik, Klinika za psihijatriju
Vrapče

Prof. Dragica Kozarić Kovačić,
Klinička bolnica Dubrava,
Centar za stresom izazvane
poremećaje, Zagreb

Doc. Marina Sagud, KBC Zagreb

Dr. sc. Dorotea Muck-Šeler (u
mirovini)

HVALA!!