



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Testing antidepressant compounds in a neuropsychological model of drug action

Cerit, H.

Citation

Cerit, H. (2015, March 12). *Testing antidepressant compounds in a neuropsychological model of drug action*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/32211>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/32211>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32211> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Cerit, Hilal

Title: Testing antidepressant compounds in a neuropsychological model of drug action

Issue Date: 2015-03-12



Appendix

Samenvatting

Achtergrond

Het testen van de effectiviteit van farmaca is een langdurig proces dat uit verschillende fases bestaat. Deze fases omvatten proefdieronderzoek, onderzoek in kleine aantallen vrijwilligers en uiteindelijk onderzoek bij patiënten voor wie het farmacon bedoeld is. Het sluitstuk van dit proces vormt het testen van het geneesmiddel in grootschalige gerandomiseerde gecontroleerde trials (randomized clinical trials; RCTs). Hierin worden de effecten van het middel vergeleken met placebo of met een reeds bekend middel. Het afronden van het hele proces duurt vaak meer dan tien jaar en het komt geregeld voor dat pas in de laatste fase (bij de RCTs) de effectiviteit onvoldoende blijkt. Er is dus behoefte aan gevoeligere indicatoren voor effectiviteit, die al in de eerdere fasen van het testen van farmaca duidelijker aanwijzingen geven over welke middelen het meest veelbelovend zijn om in grootschalige RCTs te testen.

In het geval van antidepressiva laten de RCTs zien dat ook de reeds geregistreerde middelen matig effectief zijn. Een RCT met de serotonine heropname remmer (SSRI) sertaline in chronische depressie patiënten resulteerde, na een behandeling van 12 weken, in een respons rate van 22% (d.w.z. minimaal 50% reductie in symptomen) en een remissie rate van 36% (d.w.z. reductie van symptomen tot beneden de diagnose drempel) (Keller *et al.*, 1998). Een ander voorbeeld is een observationele studie waarbij behandeling met citalopram resulteerde in een respons rate van 47% en een remissie rate van 28-33% na 8 weken (Trivedi *et al.*, 2006). Dit betekent dat ongeveer 50% van de patiënten met een chronische depressie niet reageren op antidepressiva (Keller *et al.*, 1998; Trivedi *et al.*, 2006). Meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde trials wijzen uit dat antidepressiva de symptomen van depressie verbeteren, maar dat het verschil met placebo klein is. Dit verschil is alleen van klinisch belang in patiënten met een ernstige depressie (bij wie placebo minder effectief is) (Khan *et al.*, 2002; Kirsch *et al.* 2008; Fournier *et al.*, 2010).

Samenvattend, er is een noodzaak voor het ontwikkelen van nieuwe en effectievere antidepressiva voor de behandeling van depressie. Zoals hierboven vermeld, loopt het proces van het ontwikkelen van nieuwe medicatie vaak stuk in de laatste fase, die van grootschalige en dure gerandomiseerde klinische trials. Dan blijkt een medicijn dat aanvankelijk veelbelovend leek – in diersmodellen of open trials met kleine aantallen proefpersonen – toch niet voldoende effectief te zijn (Harmer *et al.*, 2011). Hierdoor is er behoefte aan experimentele modellen, die (vóór de fase van grootschalige klinische trials) als preklinische instrumenten ingezet kunnen worden om de effectiviteit van nieuwe medicijnen beter te kunnen onderzoeken en een mogelijke potentie beter te kunnen voorspellen. Hiertoe zijn er verschillende experimentele modellen beschreven die relevant zijn voor medicijnontwikkeling voor psychiatrische stoornissen (Dawson *et al.*, 2011). Een van deze

modellen is het cognitieve neuropsychologische model van antidepressiva (Harmer *et al.*, 2009; 2011).

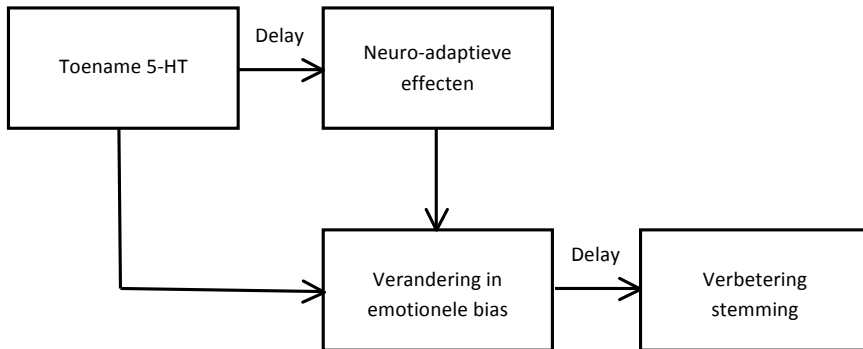
In dit proefschrift worden studies gepresenteerd waarbij gebruik is gemaakt van dit cognitieve neuropsychologische model. Een studie (Hoofdstuk 1 en 2) had als doel om de antidepressieve werking van een potentieel nieuw antidepressivum te onderzoeken, de neuropeptide ARA290. De tweede studie (Hoofdstuk 3 en 4) betrof een bestaand voedingssupplement (tryptofaan, precursor van serotonine). Tryptofaan (TRP) is verkrijgbaar zonder recept en wordt reeds veelvuldig ingenomen als voedingssupplement (bijv. om beter te kunnen slapen). In tegenstelling tot ARA290, is veel meer bekend over het effect van TRP op de cognitie welke een gerichtere toepassing van het neuropsychologisch model toeliet. Het effect van ARA290 is onderzocht met behulp van een standaard cognitieve testbatterij. Het effect van tryptofaan is onderzocht in een genetische kwetsbare groep waarin de fysiologische respons op sociale stress is gemeten en een aangepaste cognitieve testbatterij, waaronder een test voor sociale cognitie.

Beidestudies vonden plaats in een gezonde populatie, omdat kwetsbaarheidmarkers van depressie (zoals die gezien worden in depressie patiënten die in remissie verkeren) ook gemeten kunnen worden met farmacologische interventies in gezonde populaties (Harmer *et al.*, 2003; Harmer *et al.*, 2008; Arnone *et al.*, 2009; Murphy *et al.*, 2009; Rawlings *et al.*, 2010). Een bijkomend voordeel is ook dat gezonde deelnemers niet lijden aan een huidige vorm en ook geen geschiedenis hebben van een psychiatrische stoornis waardoor de respons op de interventie niet gecontamineerd is door eerder farmacologische behandeling(en). Deze eigenschappen maken een gezonde populatie geschikt voor het onderzoeken van de effecten van een nieuwe interventie in een experimenteel psychologische setting.

Cognitieve neuropsychologische model van antidepressiva

Bestaande antidepressiva hebben soms 6-12 weken nodig om een klinisch effect te laten zien in patiënten met een depressie, maar blijken direct effect te hebben op de verwerking van emotionele informatie - zelfs na eenmalige toediening in gezonde vrijwilligers (Harmer *et al.*, 2003; Harmer *et al.*, 2008; Arnone *et al.*, 2009; Murphy *et al.*, 2009; Rawlings *et al.*, 2010). Het neuropsychologisch model beschrijft dat deze vroege meetbare effecten een gevolg zijn van de directe biologische veranderingen in verschillende processen op moleculair niveau, die gelijk na inname van antidepressiva plaatsvinden (Figuur 1). De initiatie van deze directe effecten (zoals bijvoorbeeld de toename van serotonine in de synaptische spleet) leiden op hun beurt weer tot een cascade aan neuro-adaptieve processen, maar ook tot een overgang van een voornamelijk negatieve bias naar een (meer) positieve bias in de verwerking van emotionele informatie (Review Harmer *et al.*, 2009). Volgens het neuropsychologisch model vindt er een interactie plaats tussen geïnduceerde neuro-adaptieve processen en veranderingen in de verwerking van sociaal-emotionele stimuli uit de omgeving, welke na een bepaalde tijd resulteert in stemmingsverbetering. De vroege verandering van een negatieve

naar een meer positieve verwerking van sociaal-emotionele stimuli is tevens geassocieerd met neurale veranderingen in subcorticale en corticale circuits die gedetecteerd kunnen worden door middel van MRI-technieken (Review, Harmer *et al.*, 2009).



Figuur 1. Onderliggende mechanisme van de vertraagde klinische effect van antidepressiva als voorgesteld door het neuropsychologisch model (Harmer *et al.*, 2009).

Het cognitieve neuropsychologische model bestaat uit een reeks aan cognitieve en neurale maten die het doel hebben om de vroege antidepressieve effecten te meten in gezonde vrijwilligers en hierdoor een betere schatting te maken van de potentie van een antidepressieve interventie. De testen (ofwel taken) waarvan in dit model gebruik wordt gemaakt, richten zich op het oppikken van de verschuiving van een negatieve bias naar een meer positieve bias in de verschillende processen die een rol spelen in het verwerken van emotionele informatie zoals bijv. aandacht en geheugen (Review Harmer *et al.*, 2009).

Naast de bestaande gedrags- en neurale maten van dit model zijn in het onderzoek, dat in deze dissertatie is beschreven, maten meegenomen die specifiek gericht zijn op het mechanisme van de beoogde interventie (nl. tryptofaan). Een van de meest bestudeerde genetische variaties die gerelateerd is aan depressie, is een allelvariatie in de promotor regio van de serotonine transporter gen: het serotonine transporter polymorfisme (5-HTTLPR) (Heils *et al.*, 1996). Afhankelijk van de combinatie van de allelen (kort of lang) in de promotor regio van het serotonine transporter gen worden er meer of minder serotonine transporters tot expressie gebracht in de membranen van de presynaptische neuronen, wat op zijn beurt een invloed heeft op de serotonine neurotransmissie (Canli & Lesch, 2007). Naar de relatie tussen 5-HTTLPR en stress respons is veel onderzoek gedaan vanwege de a) rol van het serotonerge systeem in depressie b) rol van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB-as; Engels: HPA-axis) reactiviteit in depressie en c) de interactie tussen het serotonerge systeem en de HPA-axis in het reguleren van de neuro-endocriene responsen. Meerdere studies hebben laten zien dat de HPA-axis reactiviteit verschilt afhankelijk van de variant van het serotonine transporter polymorfisme (Gotlib *et al.*, 2008; Way and Taylor, 2010). Een meta-

analyse laat zien dat er een associatie bestaat tussen het 5-HTTLPR genotype en HPA-axis reactiviteit in respons op stress, waarbij de homozygoot kortere variant (met een minder efficiënte serotonine neurotransmissie) een hogere cortisol respons laat zien (Miller *et al.*, 2012). Behalve HPA-axis reactiviteit is het 5-HTTLPR genotype ook geassocieerd met een variatie in verwerking van emotionele informatie (Perez-Edgar *et al.*, 2010; Antypa *et al.*, 2011; Koizumi *et al.*, 2013). In deze dissertatie zijn 5-HTTLPR genotype samen met HPA-axis reactiviteit en sociale-emotionele informatie verwerking geïncorporeerd als maten die specifiek gericht zijn op de beoogde interventie: tryptofaan.

Samenvatting van de bevindingen

Wij onderzochten de antidepressieve effecten van ARA290 (*i.v.* 2 mg) op gedrags- en neurale (functionele MRI) maten gerelateerd aan de verwerking van emotionele informatie in gezonde proefpersonen (N= 36) (**Hoofdstuk 2**). Deze placebo gecontroleerde studie werd dubbelblind en gerandomiseerd (in parallel groep design) uitgevoerd. ARA290 groep liet (t.o.v. placebo groep) een verlaagde neurale (BOLD) respons zien in de bilaterale gyrus fusiformis tijdens het verwerken van blijde gezichten, terwijl het verwerken van angstige gezichten een verhoogde neurale activiteit liet zien in de rechter gyrus fusiformis. Op de gedragsmaten leek de ARA290 groep (t.o.v. placebo groep) gezichtsexpressies van blijdschap en walging minder goed te herkennen. Hoewel ARA290 niet geassocieerd is met een beter geheugen voor positieve woorden, vonden we wel een associatie van ARA290 met snellere categorisatie van positieve *vs.* negatieve woorden. De ARA290 groep liet (t.o.v. placebo) tevens een verhoogde aandacht voor emotioneel positieve plaatjes zien. We vonden geen effecten van ARA290 op stemming of affectieve symptomen. In dezelfde groep hebben we het effect van ARA290 op resting-state activiteit onderzocht (**Hoofdstuk 3**). Een week na eenmalige toediening heeft ARA290 geen effect op a) de connectiviteit van de acht standaard netwerken (beschreven zijn door Beckmann *et al.*, 2005) en b) de vooraf gedefinieerde seed regio's (hippocampus/amygdala en gyrus fusiformis).

Uit Hoofdstuk 2 blijkt dat ARA290 enige aspecten van het verwerken van emotionele informatie moduleert, echter, de richting en de sterkte van de effecten ondersteunen niet een eenduidig antidepressief effect. Aangezien ARA290 geen invloed heeft op depressie gerelateerde netwerken, kan worden geconcludeerd dat de cognitieve effecten van ARA290, zoals beschreven in Hoofdstuk 2, niet gemedieerd worden door een effect op functionele connectiviteit.

Toekomstig onderzoek zou het effect van hogere doseringen en kortere tijdsinterval op functionele connectiviteit moeten uitwijzen. Vanwege de anti-inflammatoire eigenschap van ARA290, is het mogelijk dat effecten van ARA290 gemedieerd worden door anti-inflammatoire acties binnen het centrale zenuwstelsel. Toekomstig onderzoek zou zich daarom kunnen richten op het onderzoeken van de cognitieve effecten van ARA290 in populaties waar sprake is van inflammatie in het centrale zenuwstelsel. Aangezien het ontwikkelen van nieuwe

antidepressiva met klinisch relevante effecten mede bemoelijk wordt door heterogeniteit van depressie, zou onderzoek naar de cognitieve effecten van ARA290 in een subgroep van depressie patiënten (waarin de aanwezigheid van hoge inflammatie bio-markers een belangrijke rol spelen) meer licht kunnen werpen op de effectiviteit en het onderliggende antidepressieve mechanisme van ARA290.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de effecten van tryptofaan inname gedurende zes dagen (2.8 g/d) op HPA-axis reactiviteit in gezonde proefpersonen (N=46) die dragers zijn van het homozygoot korte (S'/S') of homozygoot lange (L'/L') variant van de serotonine transporter polymorfisme (5-HTTLPR). Deze placebo gecontroleerde studie werd dubbelblind en gerandomiseerd (in parallel groep design) uitgevoerd. Zes dagen na tryptofaan of placebo inname werd in alle proefpersonen stress geïnduceerd middels een sociale stressor (Trier Social Stress Taak) en cortisol gemeten als een maat voor HPA-axis reactiviteit. TRP verlaagt de cortisol respons na blootstelling aan sociale stress in de S'/S' groep, terwijl TRP geen effect heeft op de cortisol respons in de L'/L'groep. Tryptofaan lijkt de acute stress respons in een genetisch kwetsbare groep te normaliseren, hetgeen kan duiden op een antidepressieve werking. Hoewel tryptofaan suppletie een effect heeft op fysiologie, lijkt het geen effect te hebben op socio-emotionele informatieverwerking welke is gemeten met de Ultimatum Game (**Hoofdstuk 5**). Deze taak vereist het vermogen om een initiële emotionele reactie op een oneerlijk bod van de tegenspeller te overwinnen ten behoeve van eigen baat. Hoewel de TRP groep neigde naar meer weigering van onrechtvaardige aanbiedingen van de tegenspellers was deze bevinding niet significant. Ook blijkt 5-HTTLPR genotype geen rol te spelen.

Conclusie

In deze dissertatie is het cognitieve neuropsychologische model toegepast als preklinisch instrument om de effectiviteit van mogelijke antidepressieve middelen te kunnen voorspellen. ARA290 heeft effect op enkele domeinen van emotionele informatie verwerking, echter, de richting en de sterkte van de effecten ondersteunen niet een eenduidig antidepressief effect. Tryptofaan lijkt de cortisol respons in een genetisch kwetsbare groep te normaliseren, hetgeen kan duiden op een antidepressieve werking. De potentie van preklinische experimentele modellen t.b.v. het voorspellen van effectiviteit van (nieuwe) antidepressieve middelen zouden verbeterd kunnen worden door het zorgvuldig definiëren van biologische en systeem-specifieke kwetsbaarheidsfactoren gerelateerd aan de etiologie van depressie.

Acknowledgements

Gedurende mijn promotietraject heb ik herhaaldelijk mijn rust moeten zoeken in de woorden van Søren Kierkegaard: *“Life can only be understood backwards; but it must be lived forwards.”* Met het (beetje) begrip dat ik vandaag heb, wil ik graag een aantal mensen bedanken die belangrijk zijn geweest in het tot stand komen van het boekje dat u nu in uw handen heeft.

Om te beginnen wil ik alle commissieleden bedanken voor de tijd en moeite die zij hebben genomen om dit proefschrift te lezen.

Prof. dr. Willem van der Does heeft mij de unieke kans gegeven om te mogen promoveren en onderzoek te mogen doen naar een van de meest interessante onderwerpen binnen mijn vakgebied. De motivatietechnieken van mijn begeleider hebben bij wijlen een acute stress reactie bij mij geïnduceerd, maar bleken uitermate effectief in het neutraliseren van mijn mediterrane temperament. Willem, het is ontzettend moeilijk om jou fatsoenlijk te bedanken. Jij hebt mij als begeleider op zoveel manieren bijgestaan, ik weet werkelijk niet waar ik moet beginnen. De omgeving waarin ik volwassen heb moeten worden, en de lange weg die ik heb moeten bewandelen voordat ik aan mijn promotie kon beginnen werden helaas niet gedomineerd door intellectuele voorbeelden. Als wetenschapper en maatschappelijk betrokken intellectueel ben jij mijn voorbeeld. Het is een eer om jouw (oud) student te mogen zijn, en een groot plezier om jou te mogen bedanken.

Alle coauteurs, collega's van FSW, LUMC (Afd. Anesthesiologie, Radiologie) en LIBC waar ik mee heb mogen samenwerken: hartelijk dank voor jullie inzet en bijdrage!

Zonder proefpersonen, geen data. Veel dank aan alle proefpersonen! Ik wil ook mijn studenten en het ondersteunend personeel (FSW en LUMC) bedanken die mij hebben geholpen met het uitvoeren van mijn onderzoek.

Mumtaz, I was lucky to have you as roomie. Thank you so much for your sincere support! Nadine, Joanne en Belinda! Bij jullie op de kamer mocht ik mijn proefschrift afschrijven. Bedankt dat jullie mij zo hartelijk ontvingen! Het is ontzettend fijn om zulke lieve en aanmoedigende collega's te hebben!

Ellen en Berna. Jullie hebben mij altijd het gevoel gegeven dat ik een tweede thuis heb in Leiden. De verlichtende gesprekken, humor van Ellen, wijsheden van Mischa (“Laat het los, laat het gaan!”) en de oxytocine-boost van Kai! Wat ben ik gelukkig met jullie als vrienden! Ik ben jullie enorm dankbaar!

Over the last few years I have shared a lot with many friends who gave me emotional support. Among them are the best listeners, thinkers and motivators. Some of them I used to see daily, others supported me from many kilometres away, but each of them has a special place in my heart. Ajda, Fatih, Firat, Ebru, Erkin, Eliza, Ilya, Kerwin, Melek, Meral, Merve, Namik, Nicole, Neşe and Roy. Thank you all for the good conversations and/or hilarious moments!

Oğuz Kurt wil ik bedanken voor zijn professionele aanpak bij het vormgeven van mijn mooie cover!

Ececiğim! Our “S.O.S. I am a PhD student” meetings in Lebkov resulted in the finalization of this dissertation. Thank you so much for your genuine and warm friendship!

One of the most precious gifts this PhD has given to me is my other paranymph, Niki. Δεν έχω λέξεις αρκετές στο λεξιλόγιο μου ώστε να σου εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου που είσαι μια πραγματική φίλη για μένα όλα αυτά τα χρόνια.

Czarinastraat 31’in eski sakinleri, dedeciğim, dayım ve teyzelerim. Sevginiz ve ilginiz için hepimize ayrı ayrı teşekkür ederim. Mijn lieve opa Drijsten, u hoort hier ook bij.

Broertje, jij hebt altijd heel dicht bij me gestaan. Onze gesprekken ergaars ik als prikkelend en zetten mij doorgaans aan het denken. Ik bewonder je passie voor je vak enorm, en ben ervan overtuigd dat je veel leerlingen zult inspireren om het beste uit henzelf te halen. Precies zoals je mij weet te inspireren om het beste uit mijn leven te halen.

Biricik annem, babaciğim. Beni en iyi şekilde yetiştirmek ve en iyi eğitimi verebilmek için büyük fedakarlıklar yaptığınızın bilincindeyim. Ne yapsam emeğinizin karşılığını veremem. Size minnettarım.

Sevgili anneannem, ailemizde karanlığın içinden sıyrılmaya çalışan ilk aydınlık sendin. Senin tarafından yetiştirilmek, senin kızın olmak benim en büyük şansım.

Hilal Cerit, Leiden

Biography

Hilal Cerit (06-12-1981) was born in Zaandam, The Netherlands. She obtained her HAVO diploma at CVO Pascal College in 2000. From 2001 to 2005 she studied Biomedical engineering at HU University of Applied Sciences in Utrecht, Netherlands. After obtaining her Bachelor's degree she continued her education at the VU University in Amsterdam where she completed the Research Master Neurosciences (MSc) in 2008. From February till November 2007 she conducted research for her Master thesis under supervision of Prof. dr. Robert Rogers at the Department of Psychiatry at the University of Oxford, United Kingdom. In 2009 she started her PhD work under the supervision of Prof. dr. Willem van der Does at the Department of Clinical, Health and Neuropsychology at Leiden University, The Netherlands.

Publication list

- **H Cerit**, LAW Jans, AJW Van der Does (2013) The effect of tryptophan on the cortisol response to social stress is modulated by the 5-HTTLPR genotype. *Psychoneuroendocrinology* 38, 201 - 208.
- N Antypa, **H Cerit**, AW Kruijt, FEA Verhoeven, AJW Van der Does (2011) Relationships among 5-HTT genotype, life events and gender in the recognition of facial emotions. *Neuroscience* 172, 303-313.
- FEA Verhoeven, L Booij, AW Kruijt, **H Cerit**, N Antypa, AJW Van der Does (2012) The effects of MAOA genotype, childhood trauma and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and behavior* 2, 806-813.
- **H Cerit**, IM Veer, A Dahan, M Niesters, CJ Harmer, KW Miskowiak, SARB Rombouts and AJW Van der Does. Testing the antidepressant properties of the peptide ARA290 in a human neuropsychological model of drug action. *Under review*.
- **H. Cerit**, RJ Schuur, AJW Van der Does. The effect of 5-HTTLPR genotype and tryptophan supplementation on the response to unfairness in healthy volunteers. *Under review*.
- **H. Cerit**, E Ghariq, KG Ramlakhan, IM Veer, SARB Rombouts, AJW Van der Does and M de Rover. The Effects of ARA290, an Erythropoietin Analogue, on Resting State Networks Associated with Depression: a randomized placebo-controlled trial. *In preparation*.

