

Received: 2014.07.06
Accepted: 2015.08.25
Published: 2016.03.04

Depresja i proces zapalny w chorobach reumatologicznych

Depression and inflammation in rheumatic diseases

Aleksandra Buras, Napoleon Waszkiewicz, Agata Szulc

Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Badania wykazują, iż odsetek osób cierpiących na zaburzenie depresyjne wśród pacjentów z rozpoznaniem choroby reumatologicznej jest wyższy, niż procent osób z depresją w populacji ogólnej. Czynniki socjoekonomiczne nie stanowią w tym wypadku wystarczającego wyjaśnienia. Objawy zgłaszane przez pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi przypominają zmiany określane mianem zespołu „sickness behaviour”. W nawiązaniu do monoaminergicznej teorii podłoża depresji, zaburzenia nastroju można wyjaśnić zaburzeniami układu odpornościowego u pacjentów chorych somatycznie. Czynniki zapalne, takie jak IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α (czynnik martwicy nowotworu α), IFN- γ (interferon- γ) działają także w obrębie CNS (centralnego układu nerwowego) – docierając z obwodowych tkanek, jak i będąc syntezowane *de novo* przez komórki nerwowe. Aktywność tych cytokin koreluje z nasileniem objawów depresyjnych oraz polimorfizmem genów kodujących transporter serotoninowy. Teoria zaburzeń osi LHPA (limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej) w mechanizmie depresji także nieodzownie łączy się z wzrostem aktywności cytokin prozapalnych, co przyjmuje postać dwukierunkową błędnego koła. Pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, jak i z chorobami autoimmunologicznymi, łączy prawdopodobnie, wspólny mechanizm zaburzeń nastroju. Na poziomie biochemicznym przypisać tu można główną rolę zdolności krążących, w podwyższonych ilościach, cytokin prozapalnych do aktywacjiIDO (indolamino-2,3-dioksygenazy) rozkładającej substrat serotoniny (5-HT) – tryptofan. MetabolityIDO zaburzają w znacznym stopniu neurotransmisję np. kwas kinureninowy (KYNA), 3-hydroksykinurenina (3OH-KYN) oraz kwas chinolinowy (Quin) działają neurotoksycznie na komórki nerwowe wyzwalając kaskadę wolnych rodników tlenowych, a przez aktywację MAO (monoaminooksydazy) rozkładają neuroprzekazniki odpowiadające za stabilny nastrój. Dwukierunkowe połączenie układu odpornościowego oraz neuroendokrynnego jest więc istotne zarówno w leczeniu zaburzeń depresyjnych, jak i ochrony CNS przez stopniową neurodegeneracją wśród pozornie odmiennych chorób.

Słowa kluczowe:

depresja • stan zapalny • choroby reumatologiczne • cytokiny prozapalne • indolamino-2,3-dioksygenaza

Summary

It is known that the prevalence of depression in rheumatologic patients is higher than in the general population. Socioeconomic factors are not a sufficient explanation of mood disorder in these patients. Symptoms reported by patients with chronic inflammatory diseases resemble changes defined as “sickness behavior”. Mood disorders among somatic patients could be explained by disturbances of the immune system according to the monoaminergic theory of depression. Inflammatory factors such as IL-1 (interleukin-1), IL-2 (interleukin-2), IL-6 (interleukin-6), TNF- α (tumor necrosis factor α), and IFN- γ (interferon- γ) act within the CNS (central nervous system). They get through from peripheral tissues as well as being synthesized *de novo* by neurons. This cytokine activity correlates positively with depression intensity as well as with genetic polymorphism of the serotonin (5-HT) transporter. The theory of glucocor-



ticoid resistance-mediated depression (limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal [LHPA] axis) is also connected with gained proinflammatory cytokines activity. It might assume the form of a vicious circle. Depressed mood is probably linked with depression in immune-mediated diseases. An elevated level of proinflammatory cytokines is able to activate IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) – an enzyme catabolizing tryptophan (5-HT precursor). Those reactions probably play the main role at the biochemical level. IDO metabolites extensively disturb neurotransmission. 3-Hydroxykynurenine (3OH-KYN), quinolinic acid (Quin) and kynurenic acid (KYNA) are neurotoxic by releasing oxidative stress mediators. Moreover, they activate MAO (monoamine oxidase), which degrades neurotransmitters responsible for stable mood. Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems is significant for depression treatment, as well as CNS protection against incremental neurodegeneration among seemingly diverse diseases.

Keywords: depression • inflammation • rheumatic diseases • proinflammatory cytokines • indoleamine 2,3-dioxygenase

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1196386>

Word count: 2475
Tables: –
Figures: –
References: 45

Adres autorki: lek. Aleksandra Buras, Klinika Psychiatrii UMB, pl. Z. Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz, e-mail: buras_aleksandra@wp.pl

Wykaz skrótów: **3OH-KYN** – 3-hydroksykinurena, **5-HT** – serotonina, **Ach** – acetylocholina, **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy, **BBB** – bariera krew-mózg (blood brain barrier), **CNS** – centralny układ nerwowy, **COX-2** – cyklooksygenaza druga, **CRH** – kortykotropina, **CRP** – pozytywne białka ostrej fazy, **CS** – kortykosteroidy, **DA** – dopamina, **IDO** – indolamino-2,3-dioksygenaza, **IFN-γ** – interferon gamma, **IL** – interleukina, **KYNA** – kwas kinureninowy, **LPS** – lipopolisacharyd, **ŁZS** – tłuszczowe zapalenie stawów, **MAO** – monoaminoksydaza, **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny, **MS** – stwardnienie rozsiane, **NA** – noradrenalina, **NARI** – inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny, **NO** – tlenek azotu, **Oś HPA** – oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, **oś LHPA** – oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, **OVLT** – narząd naczyniowy blaszki krańcowej, **PG** – prostaglandyny, **Quin** – kwas chinolinowy, **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów, **SS** – twardzina układowa, **SSRI** – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu-α, **TRU** – toczeń rumieniowaty układowy, **ZZSK** – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

WSTĘP

Zaburzenie depresyjne jest najczęstszą dolegliwością psychiczną, dotykającą w ciągu całego życia 11-15% populacji [3]. Odsetek ten wzrasta analizując pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe, z którymi wiązać można także gorszy status majątkowy, izolację i stopień niepełnosprawności pacjentów [15]. Czynniki socjalne nie wyjaśniają jednak w pełni przyczyny, z powodu której częstość zaburzeń depresyjnych jest jeszcze wyższa w odniesieniu do chorób ze wzmożoną aktywnością układu immunologicznego. Choroby reumatologiczne z towarzyszącą komponentą zapalną stanowią, podobnie jak zaburzenie depresyjne, częsty i istotny problem. Biorąc pod uwagę choroby, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU), twardzina układowa (SS), tłuszczowe zapalenie stawów

(ŁZS) i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), cierpi na nie 4,5% populacji europejskiej [32], a odsetek osób cierpiących na depresję w tej grupie sięga 15-50% [5]. Od dziesięcioleci badane jest neuroimmunologiczne podłoże depresji, a zaciekawienie budzi wpływ zaburzeń depresyjnych na rozwój i przebieg przewlekłych chorób, o podłożu zapalnym. Obie grupy przedstawiają znacząco statystycznie podwyższone wskaźniki nie tylko cech psychopatologicznych, ale także podobne biologiczne wykładniki stanu chorobowego [15]. Schorzenia te często współwystępują, łącząc szlaki komunikacji układu nerwowego, odpornościowego i hormonalnego. Pojawia się tutaj pytanie, o współzależność i relację chorób rozdzielanych kiedyś jako somatyczne i natury psychicznej oraz które zaburzenie stanowi pierwotny czynnik. Najczęstszym wytłumaczeniem są niepodważalne obecnie już teorie zaburzeń endokrynych i neu-

roprzekaznikowych, stanowiących (prawdopodobnie) jedynie odzwierciedlenie perturbacji składników wyżej wymienionych układów [32]. Celem pracy jest omówienie roli czynników zapalnych w genezie odczuwanego nastroju depresyjnego przez osoby cierpiące na schorzenia reumatologiczne w świetle klasycznej teorii monoaminergicznej i nieprawidłowego hamowania pętli zwrotnej limbiczno-podwzgórzowo-pszysadkowo-nadnerczowej (LHPA).

WSPÓLNE PODŁOŻE GENETYCZNE

Podkreślana od lat predyspozycja genetyczna do zaburzeń depresyjnych wiąże się z układem immunologicznym. Badania wśród pacjentów z chorobą jednobiegunową (depresją) wykazały polimorfizm genów kodujących transporter serotoninowy związany ze wzrostem m.in. IL-6 oraz IL-1, a co za tym idzie lepszą lub gorszą odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne oraz polimorfizm genów kodujących IL-1, IL-6 oraz TNF- α (czynnik martwicy nowotworu α). Może to sugerować predyspozycję do rozwoju zaburzeń depresyjnych, sygnalizując jednocześnie powiązanie z układem odpornościowym [4].

CECHY BEHAVIORALNE DEPRESJI – SICKNESS BEHAVIOUR

Powszechnie występująca grypopodobna infekcja wirusowa powoduje obniżenie nastroju, męczliwość, brak apetytu, czy wycofanie się z kontaktów społecznych [32]. Nieprawidłowości w poziomach składowych układu odpornościowego w depresji zauważono już w latach 60 ub.w. W latach 90 XX w. zwrócono uwagę w kierunku prawdopodobnej relacji między stanem zapalnym, a nasileniem objawów depresyjnych [32], a w 1999 r. M. Maes powiązał depresję z aktywnością odpowiedzi układu odpornościowego [23]. W wielu chorobach z dominującym ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym wywołanym infekcją lub też nieswoistym czynnikiem, np. autoimmunologicznym, odnotowano wyższy wskaźnik zachorowalności na depresję (np. w RZS – reumatoidalnym zapaleniu stawów, cukrzyca, czy łuszczycy) [32,38]. Zauważano także, iż podawanie zwierzętom lipopolisacharydu (LPS) – substancji silnie immunostymulującej, jak i obserwacja pacjentów leczonych interferonem lub innymi cytokinami prozapalnymi, w celu eliminacji infekcji wirusowej bądź nowotworu, skutkuje cechami behawioralnymi depresji – tzw. „sickness behaviour” (objawy depresyjne, grypopodobne i zaburzenia funkcji poznawczych natychmiastowo ustępowały po zakończeniu infuzji [12]). Na bazie tych i podobnych przesłanek wyłoniono cytokinową hipotezę zaburzeń depresyjnych, w której cytokiny prozapalne, o charakterze neuromodulatorów, stanowią czynnik mediacyjny w zaburzeniach neuroendokrynych, neurochemicznych i behawioralnych [32]. Określono, iż epizod depresyjny charakteryzuje pobudzenie komórek układu immunologicznego wraz z wydzielanymi przez nie produktami. Wzrasta proliferacja limfocytów B, następuje aktywacja limfocytów T wraz z wytwarzaniem przez nie

interferonem γ (IFN- γ). Namnażanie i pobudzenie komórek żernych (makrofagów oraz neutrofilów) i ich stymulacja powoduje wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-1, -2, -6), jak też wzrost białek tzw. ostrej fazy [23], co jak podkreśla Maes i wsp. wiąże się z intensywnością objawów [24, 32]. Badacze eksplorują również status monocytów w patomechanizmie zaburzeń depresyjnych [7], co koreluje jednocześnie z nasileniem objawów depresyjnych wśród pacjentów reumatologicznych [5].

CYTOKINY

Cytokiny są zróżnicowaną grupą związków biochemicznych wytwarzanych przez immunokompetentne komórki układu odpornościowego – limfocyty, makrofagi, komórki NK. Wyróżnia się wśród nich dwie grupy cytokin – przeciwzapalne i prozapalne, z których ostatnie biorą czynny udział pośrednio lub bezpośrednio w procesach zapalnych (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ). Ich obwodowe wytwarzanie znacząco wzrasta w stanach zapalnych, uszkodzeniach tkanek, czy infekcjach. Regulujący wpływ na obwodowe wytwarzanie cytokin wywiera także ośrodkowy układ nerwowy, gdzie noradrenalina (NA), acetylocholina (ACh) i dopamina (DA) pobudzają, a serotonina (5-HT) hamuje podwzgórzowe wydzielanie hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) oraz syntezę hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), odpowiednio aktywując lub dezaktywując tym samym oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) [6]. Poziom wydzielanych w ten sposób kortykosteroidów, głównie kortyzolu działa prozapalnie w niższych dawkach, w wyższych wykazuje działanie immunosupresyjne [8]. Nie bez znaczenia pozostaje też ingerencja autonomicznego układu nerwowego, którego włókna przywspółczulne m.in. włókna nerwu błędnego, unerwiają bezpośrednio organy immunokompetentne i wydzielając acetylocholinę (ACh) hamują czynność układu immunologicznego i wytwarzanie cytokin [41]. Przeciwnym do nich charakter pobudzający układ odpornościowy i wytwarzanie cytokin, wykazuje wydzielana przez włókna współczulne noradrenalina (NA) [9]. Wzmoczone wytwarzanie cytokin może być także wynikiem stresu psychicznego [23], co mogłoby korelować z wahaniami stężeń NA, 5-HT oraz dysregulacją aktywności osi HPA [28].

Leki przeciwdepresyjne mogą częściowo hamować odpowiedź immunologiczną. Zarówno trójcykliczne antydepresanty, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, serotoniny i noradrenaliny, jak i prekursor serotoniny L-5-hydroksytryptofan, tłumią odpowiedź zapalną. Okazało się to efektywne zarówno w przypadku szczerów poddawanych chronicznie łagodnemu stresowi, jak i w leczeniu zaburzeń związanych z terapią INF- α [42]. Dzieje się to w wyniku dwóch mechanizmów: modulacji funkcji monocytów i limfocytów T – co zmniejsza wytwarzanie interleukin prozapalnych, INF- α , ale też stymuluje do wytwarzania cytokin przeciwzapalnych np. IL-10, zmniejszając tym samym ich wzajemny stosunek we krwi obwodowej [42].



Bariera krew-mózg stanowi znaczącą zaporę dla związków wielkocząsteczkowych jakimi są cytokiny. Znalaziono jednak regiony, w których jest mniej zaznaczona (narząd naczyniowy blaszki krańcowej (OVLT)) lub nawet nieobecna (okolice okołokomorowe), umożliwiając im bierne przechodzenie do tkanki mózgowej [1, 38]. Przepuszczalność bariery krew-mózg może wzrastać w wyniku urazów, uszkodzeń naczyniowych, czy chorób neurodegeneracyjnych (np. stwardnienia rozsianego – MS) ułatwiając napływ, naturalnie niedostępnych, składników krwi, w tym komórek zapalnych, czy krążących cytokin [1]. Zaznacza się także, że czynniki, takie jak TNF- α [1], czy kompleksy autoprzeciwciał występujące np. w toczniu rumieniowatym układowym [1], mogą stopniowo degenerować struktury zapewniające mózgowi autonomię. Istnieje też możliwość aktywnego transportu cytokin krążących we krwi w poprzek bariery krew-mózg, co umożliwiają specjalne białka transportowe (hemokina CCL 20) [38]. Mechanizm ten opisany został do tej pory dla IL-1, IL-6 oraz TNF- α [1]. Przejście krwiopochodnych cytokin w obręb struktur mózgowych wpływa dzięki wiązaniu się ze swoistymi receptorami neuronów, astrocytów i mikrogleju umiejscowionymi w hipokampie, mózdzku, ciele migdałowatym jak i innych strukturach [11, 43]. Pośredniego wpływu można upatrywać także w receptorach cytokinowych śródbłonna naczyń mózgowych, których aktywacja powoduje wydzielanie tlenku azotu (NO) oraz prostaglandyn (PG) [1]. Wywołuje to wzrost ich przepuszczalności, chemotaksji leukocytów i uwalnianie wolnych rodników [1].

Wykazano, że translokacja obwodowych cytokin nie jest ich jedynym źródłem w centralnym układzie nerwowym (CNS). Ich wytwarzanie może zostać zapoczątkowane w wyniku pobudzenia komórek mikrogleju i astrocytów [30,34]. Wspomina się także, o możliwości wytwarzania IL-1, przez neurony [9]. Ich uwalnianie zaznacza się szczególnie w obszarach okołokomorowych, podwzgórzu, hipokampie, mózdzku, okolicach przodomózgowia, jądrach pnia mózgu oraz zwojach podstawy [17]. Przy czym najwyższe stężenie oznaczono dla IL-1 (która prócz wpływu na samą funkcję mózgu pobudza astrocyty i mikroglej do syntezy dodatkowych cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α) [17]) zlokalizowanej w hipokampie i podwzgórzu.

INDOLAMINO-2,3 – DIOKSYGENAZA (IDO)

Jedną z teorii patogenezy zaburzeń depresyjnych jest znana od lat koncepcja monoaminergiczna – zaburzenia obniżonego neuroprzekaznictwa, m.in. 5-HT, NA, DA oraz wzmożonego ACh. Potwierdziła ją skuteczność stosowanych z dobrym skutkiem inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), noradrenaliny (NARI), czy dopaminy, które działając na owe układy, przywracają pierwotny stan ich równowagi.

Jak już wspomniano, cytokiny prozapalne modyfikują neurotransmisję podstawowych neuroprzekazni-

ków OUN – 5-HT, NA, DA [21, 33], w różnych regionach mózgu w zależności od stężenia wykładników stanu zapalnego [37].

Obniżenie stężenia 5-HT tłumaczyć można pobudzoną przez IL-1, IL-2, IL-6 i IFN- γ aktywnością IDO rozkładającej jej substrat – tryptofan [23]. Jego stężenie koreluje negatywnie zarówno z poziomem cytokin prozapalnych, pozytywnych białek ostrej fazy (CRP) [24,32], czy neopteryny (wytwarzanej przez aktywne monocyty) [23]. Co więcej, zachodzi także zjawisko obniżonej sprawności konkurencji tryptofanu wraz z innymi prostymi aminokwasami o miejsca transportujące w barierze krew-mózg (BBB) [23].

Indukcja IDO nieodzownie wiąże się także z powstawaniem neurotoksycznych katabolitów tryptofanu: kwas kinureninowego (KYNA) i 3-hydroksykinureniny (3OH-KYN) powodujących zaburzenia pracy mitochondriów oraz aktywujących szlaki stresu oksydacyjnego, co powoduje nadmierne wytwarzanie wolnych rodników. Zwiększają także aktywność monoaminoksydazy (MAO) – enzymu rozkładającego 5-HT, NA, DA, co pogłębia deficyt neuroprzekazników [32]. Zauważono, iż przewlekłe podawany IFN- γ wpływał na zmniejszone powinowactwo receptorów 5-HT1A do serotoniny [32]. Metaanalizy potwierdziły, iż aktywność IDO wpływa na wrażliwość tych receptorów, transmisję oraz wychwyty zwrotny 5-HT [32]. Podwyższone stężenie 3OH-KYN i KYNA, w takich przypadkach jednoznacznie koreluje z podwyższonym poziomem depresji i lęku [24,31,44]. Sam metabolit kinureniny – kwas chinolinowy (Quin) generując wzmożoną aktywność receptorów NMDA, powoduje uwalnianie syntazy tlenku azotu (NOS) wraz z innymi rodnikami np. tlenu, indukując apoptozę neuronów i astrocytów [2]. IDO stanowi więc swojego rodzaju powiązanie między układem immunologicznym, a neurochemicznymi zaburzeniami notowanymi w epizodach dużej depresji [44].

ZABURZENIA OSI LHPPA

U chorych z zespołami depresyjnymi, szczególnie typu endogennego, dość często zaznaczone są zaburzenia funkcji przysadki, kory nadnerczy i innych gruczołów wewnątrzwydzielniczych. Istotnym czynnikiem jest przewlekła stymulacja nadnerczy. Podkreślić należy utrzymującą się u znacznej części chorych na depresję hiperkortyzolemię i zmieniony rytm wydzielania tego hormonu, a u około 50% pacjentów brak hamowania jego wydzielania po podaniu deksametazonu [10]. Oś podwzgórze – przysadka – nadnercza jest modulowana w ramach pętli hamowania zwrotnego, która w warunkach prawidłowych sprawia, iż duże stężenie kortykosteroidów (CS) łączy się z adekwatnymi receptorami podwzgórze i przysadki blokując ich dalszą stymulację [38]. Mechanizm ten w przypadku depresji zawodzi, a cytokiny potęgują generowany CRH wyrzut ACTH i kortyzolu [38]. Prawdopodobnie dzieje się tak przez zmniejszenie liczby/wrażliwości receptorów GR umiejscowionych w układzie limbicznym, podwzgórzu

i przysadce [32]. Wpływać to może na opisane wyżej neuroprzekaznictwo serotoninerdyczne – czy to bezpośrednio przez CRH i ACTH, czy przez zmniejszenie biodostępności tryptofanu, substratu w wytwarzaniu serotoniny [10].

Cytokiny prozapalne i ich ścieżki sygnalizacji (kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny (MAPK), czynnik jądrowy – kappa B, białka STAT oraz cykloksygenaza) mogą generować zaburzenia syntezy receptorów steroidowych oraz ich kofaktorów na poziomie genetycznym [23]. Zaburzenia na tym etapie regulacji osi LHPA mogą również wynikać z neurotoksyczności samego kwasu chinolinowego (Quin) i postępującej atrofi hipokampa wraz z znajdującymi się na nim receptorami CS [44].

WPŁYW CYTOKIN NA ZMIANĘ ZACHOWAŃ

Wśród kryteriów depresji według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV) odnaleźć można: anhedonię, znaczącą zmianę masy ciała (utrata/wzrost apetytu), nadmierną senność, bezsenność, pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe, lęk, zmęczenie lub poczucie utraty energii, zmniejszoną zdolność do koncentracji, nawracające myśli o śmierci lub o samobójstwie. Zjawiska te w warunkach choroby somatycznej mogą być cechą przystosowania organizmu do patogenu. Badania jednoznacznie określają wpływ IL-1 i TNF- α na zahamowanie aktywności motorycznej i społecznej [40]. Upośledzenie funkcji poznawczych traktować można jako konsekwencję zaburzeń procesów konsolidacji pamięci zachodzących w strukturach układu limbicznego oraz hamowania, m.in. w hipokampie – zjawiska zwanego długotrwałą potencjalizacją, co jednoznacznie koreluje z ośrodkowym stężeniem IL-1. Prócz bezpośredniego działania istotny jest także wpływ cytokin na pobudzenie osi HPA i powstawanie hiperkortyzolemii, co w sytuacjach stresu i epizodów dużej depresji zaburza funkcjonowanie neuronów oraz ich strukturę, szczególnie kory hipokampa, skutkując deficytami pamięci [13,27,35]. IL-1 wraz z IL-2 i TNF- α mają podobny wpływ na obniżanie nastroju, lęk oraz anhedonię, co wykazały liczne badania z użyciem modelu zwierzęcego [16]. Za pomocą terapii lekami przeciwdepresyjnymi, możliwe było obniżenie nasilenia zarówno wymienionych wyżej objawów, jak i stężenia cytokin prozapalnych. Poparło to, tym samym tezę, o wpływie cytokin na neuroprzekaznictwo [16,20,26,36,38,39] i neurodegenerację [10].

ZAPALNE CHOROBY REUMATOLOGICZNE I DEPRESJA

Opisane wyżej zjawiska utwierdzać mogą w przekonaniu o dominującej roli cytokin prozapalnych nie tylko w patogenezie niektórych zmian neurochemicznych i behawioralnych rzutujących na zaburzenia psychiczne, ale też i chorób somatycznych. Będzie to zobrazowane na przykładzie najlepiej udokumentowanym – reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS).

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z chorób układowych tkanki łącznej, która w Europie dotyka 0,8% populacji osób dorosłych. Problem depresji jest u tych osób 2 – 4 razy częstszy niż w populacji ogólnej [25]. Ciekawym jest, że zarówno depresja, jak i RZS częściej dotyczą kobiet [25]. W etiologii i patogenezie obu zaburzeń podkreśla się rolę różnorodnych czynników zakaźnych oraz zaburzeń genetycznych (np. opisany polimorfizm genów kodujących IL-1, czy IL-6, TNF- α [4,19,29]) i immunologicznych, które skutkują nadmiernym pobudzeniem limfocytów T i uwolnieniem przez nie IL-2 oraz IFN- γ . Uwolnione cytokiny aktywują monocyty i makrofagi, które wytwarzają kolejne cytokiny prozapalne – m.in. IL-1, TNF- α oraz czynniki wzrostu. Wywołują one aktywację fibroblastów i komórek endotelialnych. Cytokiny wpływają również na zwiększoną biosyntezę i aktywność cyklooksegenazy 2 (COX-2), czy wytwarzanie tlenu azotu. Podwyższone stężenie tych białek obserwuje się nie tylko w samej jamie maziowej, lecz także w innych tkankach i narządach, gdzie duże znaczenie kliniczne ma proces zapalny toczący się w ścianach naczyń. Są to więc te same elementy, które biorą udział w aktywacjiIDO i czynników prodepresyjnych.

Prócz obwodowego działania cytokin, działają one również miejscowo na stawy, czego skutkiem jest postępująca niepełnosprawność i ból (stres fizyczny). Wykładnikami tego procesu są podwyższone białka tzw. ostrej fazy – głównie CRP (które mogą wzrastać i korelują dodatkowo także z nasileniem depresji [4,38]). Potęguje go zwiększona wrażliwość receptorów nocycyptywnych na prostaglandyny wywołana powyższymi cytokinami. Nastroj i związane z nim objawy ogólne (stan podgorączkowy, uczucie zmęczenia i brak łaknienia), nasilają zmiany w obrębie innych narządów. Do głównych skarg zgłaszanych przez chorych przynajmniej dwa razy w tygodniu należą: ogólne zmęczenie (63%), zaburzenia snu (60%), bóle głowy (45%), problemy gastryczne (35%), rozdrażnienie (39%), zawroty głowy (28%), czy nastrój depresyjny (33%) [18]. Dolegliwości te postrzegać można zarówno jako objawy choroby somatycznej, jak i somatyczne wykładniki depresji. Mamy tu więc do czynienia z chronicznym fizycznym i psychicznym stresem, co może stymulować dodatkowo syntezę cytokin prozapalnych oraz aktywować oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (LHPA) [16,23,38].

Stan pacjentów chorych na depresję, przypominający przewlekły stres w chorobach somatycznych, jest nasilany stosowaną w leczeniu terapią kortykosteroidową [5, 45]. Wiadomo, iż poziom czynników zapalnych podnosi się podczas epizodu depresji jak i wyżej opisanych przykładach reumatologicznych chorób zapalnych. Dotychczasowe badania wykazały, iż stężenie IL-6, TNF- α , IL-17 są znacząco podwyższone wśród pacjentów z RZS oraz współwystępującą depresją, co więcej stężenie IL-17 było szczególnie podwyższone w surowicy pacjentów z silnie zaznaczonym lękiem [22]. Wymienione cytokiny są wytwarzane przez monocyty, których liczba koreluje dodatkowo z nasileniem objawów depresyjnych



wśród pacjentów reumatologicznych [5]. Ma to ogromny wpływ na leczenie, gdyż pacjenci z jednoczesną depresją i RZS gorzej odpowiadają na leczenie somatyczne, niż ci bez zaburzenia psychicznego [25,32], co można wiązać z koniecznością zahamowania dużo silniejszego procesu zapalnego (modulowanego przez OUN). Podkreślona jest więc waga leczenia przeciwdepresyjnego [32]. Idzie to w parze z doniesieniami o dużo skuteczniejszym leczeniu zaburzeń depresyjnych, gdy do klasycznych leków dołączano np. selektywny inhibitor COX-2 [32]. Procedura leczenia pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów antagonistami TNF- α korzystnie wpłynęła na redukcję objawów depresyjnych, niezależnie od stanu somatycznego [25], co potwierdziło, iż opisana tu depresja ma podłoże endogenne.

WNIOSKI

W świetle danych dotyczących wpływu cytokin prozapalnych iIDO na przemiany metaboliczne, neuroendokrynne oraz centralny układ nerwowy wątpliwe jest, by czynniki psychologiczne były w przypadku chorób reumatologicznych i autoimmunologicznych jedynym źródłem częstszego występowania zaburzeń depresyjnych. Leczenie antydepresyjne, w ramach przedstawionego konstruktów nie jest jedynie próbą normalizacji zaburzeń układu neuroendokrynego oraz neuroprzekaźnikowego, lecz ma na celu zahamowanie procesów zapalnych prowadzących do neurodegeneracji. Wiedza o zapalnym tle depresji stanowi więc szansę pełnego spojrzenia i leczenia pozornie odmiennych zaburzeń.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abbott N.J., Mendonça L.L., Dolman D.E.: The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003; 12: 908-915
- [2] Braidly N., Grant R., Adams S., Brew B.J., Guillemin G.J.: Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons. *Neurotox. Res.*, 2009; 16: 77-86
- [3] Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., Sampson N.A., Alonso J., De Girolamo G., De Graaf R., Demyttenaere K., Hu C., Iwata N., Karam A.N., Kaur J., Kostyuchenko S., Lépine J.P., Levinson D. i wsp.: Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.*, 2011; 9: 90
- [4] Bufalino C., Hepgul N., Aguglia E., Pariante C.M.: The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav. Immun.*, 2013; 31: 31-47
- [5] Buras A., Waszkiewicz N., Szulc A., Sierakowski S.: Monocytic parameters in patients with rheumatologic diseases reflect intensity of depressive disorder. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2012; 33: 325-329
- [6] Calogero A.E., Gallucci W.T., Chrousos G.P., Gold P.W.: Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 1988; 82: 839-846
- [7] Cervera Enguix S., Rodríguez-Rosado A., Ramos Ruiz F., Sarraís Oteo F., Pla Vidal J., Rodríguez-Rosado R.: Study of the evolution of some monocytic parameters and neuroendocrine function tests in depressed patients. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines*, 1995; 23: 67-73
- [8] Cupps T.R., Fauci A.S.: Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol. Rev.*, 1982; 65: 133-155
- [9] Freidin M., Bennett M.V., Kessler J.A.: Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 β . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 10440-10443
- [10] Gallagher P., Reid K.S., Ferrier I.N.: Neuropsychological functioning in health and mood disorder: modulation by glucocorticoids and their receptors. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34 (Suppl. 1): S196-S207
- [11] Gardoni F., Boraso M., Zianni E., Corsini E., Galli C.L., Cattabeni F., Marinovich M., Di Luca M., Viviani B.: Distribution of interleukin-1 receptor complex at the synaptic membrane driven by interleukin-1 β and NMDA stimulation. *J. Neuroinflammation*, 2011; 8: 14
- [12] Hepgul N., Mondelli V., Pariante C.M.: Psychological and biological mechanisms of cytokine induced depression. *Epidemiol. Psichiatr. Soc.*, 2010; 19: 98-102
- [13] Het S., Ramlow G., Wolf O.T.: A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30: 771-784
- [14] Katon W., Lin E.H., Kroenke K.: The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2007; 29: 147-155
- [15] Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E.: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005; 62: 617-627
- [16] Koo J.W., Duman R.S.: IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 751-756
- [17] Kronfol Z., Remick D.G.: Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 683-694
- [18] Laidmäe V., Tulva T.: Negative outcomes of the chronic disease: people with rheumatism in Estonia. *Internet J. Rheumatol.*, 2008; 4: 1-11
- [19] Lee Y.H., Ji J.D., Song G.G.: Tumor necrosis factor- α promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a metaanalysis. *J. Rheumatol.*, 2007; 34: 43-49
- [20] Leonard B., Maes M.: Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2012; 36: 764-785
- [21] Linthorst A.C., Flachskamm C., Müller-Preuss P., Holsboer F., Reul J.M.: Effect of bacterial endotoxin and interleukin-1 β on hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioral activity, and free corticosterone levels: an *in vivo* microdialysis study. *J. Neurosci.*, 1995; 15: 2920-2934
- [22] Liu Y., Ho R.C., Mak A.: The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2012; 15: 183-187
- [23] Maes M.: Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011; 35: 664-675
- [24] Maes M., Leonard B.E., Myint A.M., Kubera M., Verkerk R.: The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan metabolites.

tophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011; 35: 702-721

[25] Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E.: Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int. J. Clin. Rheumatol.*, 2011; 6: 617-623

[26] Merali Z., Brennan K., Brau P., Anisman H.: Dissociating anorexia and anhedonia elicited by interleukin-1b: antidepressant and gender effects on responding for „free chow” and „earned” sucrose intake. *Psychopharmacology*, 2003; 165: 413-418

[27] Newcomer J.W., Selke G., Melson A.K., Hershey T., Craft S., Richards K., Alderson A.L.: Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999; 56: 527-533

[28] O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F.: The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM*, 2000; 93: 323-333

[29] Pawlik A., Kurzawski M., Florczak M., Gawronska Szklarz B., Herczyńska M.: IL1β+3953 exon 5 and IL-2 - 330 promoter polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005; 23: 159-164

[30] Qin H., Benveniste E.N.: ELISA methodology to quantify astrocyte production of cytokines/chemokines *in vitro*. *Methods Mol. Biol.*, 2012; 814: 235-249

[31] Raison C.L., Dantzer R., Kelley K.W., Lawson M.A., Woolwine B.J., Vogt G., Spivey J.R., Saito K., Miller A.H.: CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-α: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol. Psychiatry*, 2010; 15: 393-403

[32] Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M.: Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005; 29: 201-217

[33] Sirivelu M.P., Mohankumar P.S., Mohankumar S.M.: Differential effects of systemic interleukin-1β on gene expression in brainstem noradrenergic nuclei. *Life Sci.*, 2012; 90: 77-81

[34] Smith J.A., Das A., Ray S.K., Banik N.L.: Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res. Bull.*, 2012; 87: 10-20

[35] Song C.: The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav. Immun.*, 2002; 16: 557-568

[36] Song C., Manku M.S., Horrobin D.F.: Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1β-induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J. Nutr.*, 2008; 138: 954-963

[37] Song C., Merali Z., Anisman H.: Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience*, 1999; 88: 823-836

[38] Stuart M.J., Baune B.T.: Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2012; 36: 658-676

[39] Sudom K., Turrin N.P., Hayley S., Anisman H.: Influence of chronic interleukin-2 infusion and stressors on sickness behaviors and neurochemical change in mice. *Neuroimmunomodulation*, 2004; 11: 341-350

[40] Tkacs N.C., Li J.: Immune stimulation induces Fos expression in brainstem amygdala afferents. *Brain Res. Bull.*, 1999; 48: 223-231

[41] Tracey K.J.: Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009; 9: 418-428

[42] Tynan R.J., Weidenhofer J., Hinwood M., Cairns M.J., Day T.A., Walker F.R.: A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav. Immun.*, 2012; 26: 469-479

[43] Utsuyama M., Hirokawa K.: Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice. *Exp. Gerontol.*, 2002; 37: 411-420

[44] Wichers M.C., Maes M.: The role of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-α-induced depression. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2004; 29: 11-17

[45] Yukioka M., Komatsubara Y., Maeda A., Shichikawa K., Yukioka K., Furumitsu Y.: Depressive tendency in patients with RA. *Ryuma-chi*, 2002; 42: 584-590

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

