



# **Zapalenie i rola cytokin w patofizjologii depresji**

Tomasz Powrózek



# Wprowadzenie

Stan zapalny stanowi podstawowy mechanizm obronny organizmu przed czynnikami pochodzenia zewnętrznego lub wewnętrznego, które uszkodzają tkanki. Pomimo skomplikowanego i złożonego funkcjonowania zapalenie wykazuje duże uporządkowanie działania, obejmujące procesy komórkowe i molekularne, które polegają na aktywacji układu leukocyтарnego oraz produkcji cytokin, białek i mediatorów prozapalnych [1, 2]. Krótko trwająca reakcja zapalna (ostra reakcja zapalna) ma na celu szybkie wyeliminowanie czynnika patologicznego, następstw jego działania oraz przywrócenie homeostazy ustroju. Znacznie częściej obserwuje się przewlekłe stany zapalne towarzyszące chorobom przewlekłym (cukrzyca, AIDS, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność serca), nowotworowym i neurodegeneracyjnym [3, 4]. Przewlekły stan zapalny, utrzymujący się w organizmie miesiące lub lata, zaczyna wymykać się spod kontroli, obejmując swym zasięgiem kolejne tkanki i – ostatecznie – osiągając stan ogólnoustrojowy. Niekontrolowana ogólnoustrojowa reakcja zapalna uniemożliwia przywrócenie homeostazy ustroju, co powoduje zaburzenie funkcjonowania zdrowych tkanek, prowadząc do upośledzenia działania szlaków komórkowych, a następnie do stopniowej degradacji i śmierci komórek [5, 6].

Kluczową rolę w rozwoju, przebiegu i nasileniu stanu zapalnego odgrywają cytokiny prozapalne, głównie czynnik martwicy nowotworów typu alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 i 6 (IL-1 i IL-6) oraz interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), a także białka ostrej fazy, takie jak białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP) [7, 8]. Wytwarzane są głównie przez makrofagi uczestniczące w fagocytozie czynników uszkodzających oraz martwych komórek w tkance dotkniętej patologią. Głównym zadaniem wspomnianych substancji jest dalsza promocja, tj. nasilenie stanu zapalnego przez mobilizację kolejnych komórek układu

immunologicznego, głównie neutrofilów i makrofagów. Stąd ich nazwa – cytokiny prozapalne [7–9]. W niekontrolowanie rozwijającym się i ogólnoustrojowym stanie zapalnym obserwuje się tzw. burzę cytokinową, polegającą na gwałtownym wyrzucie cytokin prozapalnych do krążenia, które tą drogą docierają do prawidłowo funkcjonujących komórek, prowadząc do stopniowego zaburzenia ich szlaków molekularnych, a w konsekwencji do ich degradacji [10]. Zauważono, że tkankami wysoce wrażliwymi na cytokiny prozapalne są narządy endokryne, mięśnie, oraz układ nerwowy [11, 12]. Powyższa obserwacja może stanowić istotną cechę wspólną pomiędzy zapalnym uszkodzeniem układu nerwowego a rozwojem zaburzeń psychicznych.

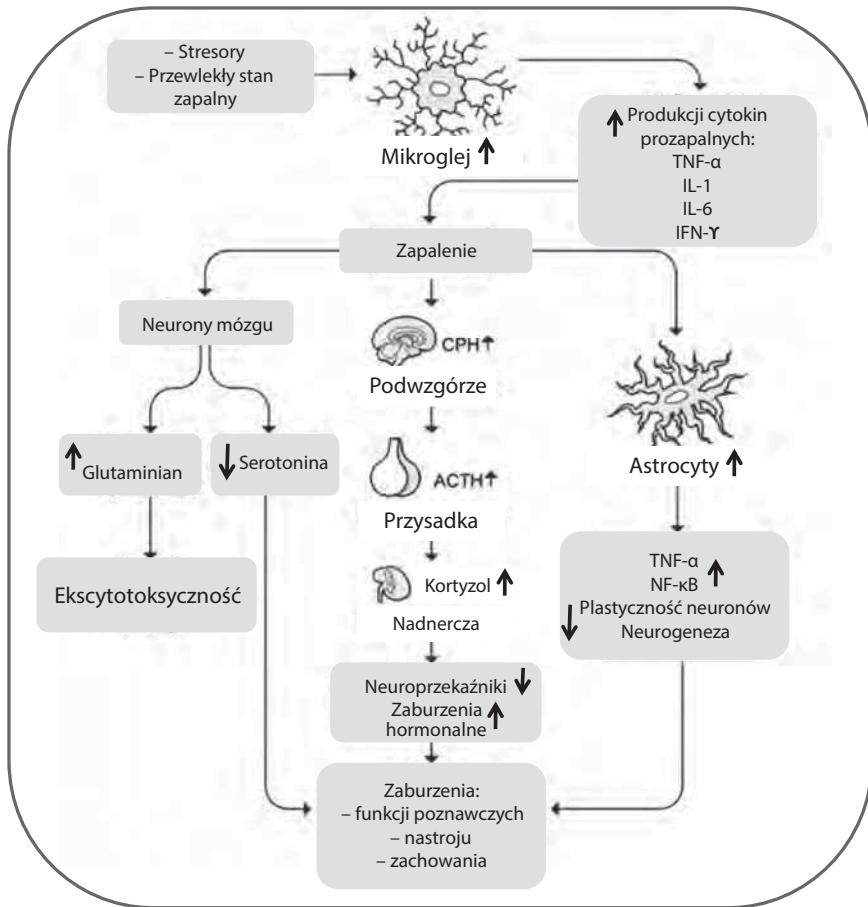
## Rola stanu zapalnego w patofizjologii depresji

Ostatnie badania naukowe podkreślają wpływ przewlekłego stanu zapalnego na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimerera, w których obserwuje się uszkodzenia neuronów w określonych obszarach mózgu [12]. Coraz częściej postuluje się również wpływ stanu zapalnego na rozwój zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia i depresja, których etiopatogeneza przebiega w inny sposób niż we wspomnianych wcześniej chorobach neurodegeneracyjnych. Depresja pozostaje jednak często nierozpoznana lub objawia się w różnym wieku i okresie życia, gdzie często nie towarzyszy jej współistnienie innych chorób systemowych. Utrudnia to obserwacje

i wyciągnięcie właściwych wniosków klinicznych [13]. Ponadto nasilenie odpowiedzi zapalanej obserwuje się u ok. 25–50% osób z rozpoznaną depresją głównie w przebiegu chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, niewydolność serca czy reumatoidalne zapalenie stawów [14–16]. Jeżeli zatem uznamy depresję za chorobę ściśle związaną z rozwojem stanu zapalnego, to należy zadać pytanie: skąd w tym przypadku stan zapalny bierze swój początek? Jego źródłem może być choroba systemowa lub zaburzenia metaboliczne, ale – jak wspomniano wcześniej – u istotnego odsetka osób cierpiących z powodu depresji nie obserwuje się istotnych zmian somatycznych [17]. W dostępnych wynikach badań naukowych obecnie podkreśla się rolę przede wszystkim długotrwałej ekspozycji na stresory psychospołeczne oraz silne urazy psychiczne doznane w wieku dziecięcym, które inicjują rozwój stanu zapalnego i predysponują do rozwoju depresji. W przebiegu depresji stan zapalny jest wprawdzie stanem przewlekłym, ale charakteryzuje się jednak mniejszą intensywnością niż w przypadku uogólnionych chorób systemowych, współistniejących z zaburzeniami psychicznymi [16, 17].

Największe znaczenie w „zapalnej hipotezie” powstawania depresji mają białka stanu zapalnego oraz przede wszystkim cytokiny prozapalne, które oddziałują na komórki mózgu dzięki zdolności do pokonywania bariery krew–mózg (**ryc. 3.1**).

Ich działanie opiera się na zmniejszeniu biodostępności monoamin dla neuronów, co skutkuje zmniejszoną syntezą i uwalnianiem oraz większym wychwytem zwrotnym neuroprzebieżników, takich jak dopamina, serotonina i noradrenalina. Ponadto, oddziałując na komórki glejowe, cytokiny prozapalne zwiększają uwalnianie glutaminianu, który – gromadząc się w przestrzeniach pozasynaptycznych – prowadzi do ekscytotoksyczności (polegającej na uszkodzeniu i degradacji neuronów mózgu). Cytokiny aktywują również szlak kinureninowy, którego neuroreaktywne metabolity zmniejszają produkcję czynników wzrostu dla komórek mózgowych, co zakłóca proces neurogenety i zmniejsza plastyczność synaptyczną [19]. Początkowo służy-



**Ryc. 3.1.** Potencjalny wpływ stanu zapalnego na rozwój depresji. Opracowanie własne na podstawie: Jung YJ i wsp. *Front Neurosci* 2021; 15: 656921 [18].

ność omawianej hipotezy potwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych. Zaobserwowano, że u myszy stymulowanych różnymi stresorami psychospołecznymi poziom IL-1 i IL-6 w krążeniu oraz w obrębie centralnego układu nerwowego był wyższy niż u zwierząt niepoddanych stresowi. Odnotowano również zwiększoną aktywację szlaku NF-κB (*nuclear factor kappa-light-*

*chain-enhancer of activated B cells*), prowadzącego do rozwoju stanu zapalnego w komórkach nerwowych [20, 21]. Znacznie ciekawsze wyniki odnotowano w badaniach klinicznych dotyczących wpływu stresorów psychospołecznych na rozwój depresji związanej z uprzednią aktywacją stanu zapalnego. Ocena ponad 1000 młodych osób (< 32 lat) wykazała, że osoby doświadczające w dzieciństwie stresu wynikającego z maltretowania, nadużyć, izolacji społecznej i trudności ekonomicznych dwukrotnie częściej cierpią na przewlekłe stany zapalne [22]. Ponadto w dostępnych metaanalizach potwierdzono, że ekspozycja na wspomniane psychospołeczne stresory prowadzi do wzrostu stężenia TNF- $\alpha$ , IL-6 i IFN- $\gamma$  oraz spadku stężenia czynników przeciwzapalnych, tj. IL-10 w organizmie [23–27]. Khandaker i wsp. w badaniu obserwacyjnym przedstawili dowody na to, że utrzymujący się u dzieci wysoki poziom IL-6 wiąże się z większym ryzykiem rozwoju u nich depresji w wieku 18 lat [28]. Podobne wyniki uzyskali Gimeno i wsp. w długofalowych badaniach obserwacyjnych, które przeprowadzono na osobach dorosłych. Według autorów wyjściowy pomiar poziomu CRP i IL-6 dokonany na początku badania pozwolił na predykcję wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych typowych dla depresji, które rozwinęły się 12 lat później [29]. Kiecolt-Glaser i wsp. stwierdzili, że silny stres doznany w dzieciństwie może doprowadzić do rozwoju stanu zapalnego i przedwczesnego starzenia się komórek, co z kolei może skrócić życie o nawet 7–15 lat w porównaniu z osobami, które nie doświadczyły w życiu istotnych przeciwności losu [30]. Miller i wsp. wykazali natomiast, że kobiety, które doświadczyły silnej traumy w dzieciństwie, mają istotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju depresji związanej z wysokim poziomem CRP i IL-6, czego nie odnotowano u kobiet bez wspomnianych przeżyć [31]. Omówione obserwacje podkreślają fundamentalną ideę, że stres występujący we wczesnym okresie życia może wywierać trwałe skutki przez długi czas, nie tylko zwiększając podatność na choroby somatyczne i psychiatryczne, ale także potencjalnie zakłócając odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne. War-

**Tabela 3.1.** Czynniki wpływające na ryzyko rozwoju depresji poprzez aktywację stanu zapalnego [17]

Czynnik ryzyka		Wpływ na poziom cytokin/ białek ostrej fazy
<b>Dieta</b>	Czerwone i przetworzone mięso, węglowodany, niskie spożycie warzyw i owoców Uboga w witaminę D	↑ IL-6, ↑ CRP ↑ TNF- $\alpha$ , ↑ IL-6, ↑/↓ CRP
<b>Aktywność fizyczna</b>	Niska aktywność fizyczna w dzieciństwie, brak regularnej aktywności fizycznej	↑ IL-6, ↑ CRP
<b>Otyłość</b>	Nieprawidłowa dieta, zaburzenia metaboliczne, brak aktywności fizycznej	↑ TNF- $\alpha$ , ↑ IL-6, ↑ IL-8
<b>Palenie tytoniu</b>	Ekspozycja na czynniki chemiczne	↑ TNF- $\alpha$ , ↑ IL-1, ↑ IL-6, ↑ CRP
<b>Zaburzenia atopowe</b>	Choroby alergiczne z nadprodukcją IgE	↑ TNF- $\alpha$ , ↑ IL-1, ↑ IL-4, ↑ IL-5, ↑ IL-13
<b>Zaburzenia snu</b>	Ostra i przewlekła deprivacja snu	↑ TNF- $\alpha$ , ↑ IL-6, ↑ CRP
<b>Choroby stomatologiczne</b>	Choroby zębów i przyzębia	↑ IL-6, ↑ IL-8, ↑ CRP

to zwrócić również uwagę na czynniki inne niż psychologiczne, które mają wpływ na rozwój stanu zapalnego i predysponują do rozwoju depresji (**tab. 3.1**).

Wieloletnie palenie tytoniu prowadzi do wzrostu stężenia krążącego CRP, interleukin oraz TNF- $\alpha$ , a następnie do omówionej wcześniej aktywacji komórek glejowych. Zależność pomiędzy paleniem tytoniu, stanem zapalnym a depresją zdają się potwierdzać obserwacje związane z obecnością istotnie wyższego stężenia



nia CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$  u palaczy z depresją niż u zdrowych osób palących wyroby tytoniowe [32]. Na rozwój depresji związanej ze stanem zapalnym ma również wpływ otyłość. Wówczas stan zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej prowadzi do produkcji cytokin prozapalnych przez adipocyty. Szacuje się, że ryzyko rozwoju depresji u osób otyłych jest o ok. 50% większe [33]. Wśród innych czynników predysponujących do wystąpienia depresji poprzez aktywację stanu zapalnego należy zaliczyć dietę, zaburzenia atopowe, choroby stomatologiczne, zaburzenia snu oraz zaburzenia mikrobiomu jelitowego [17].

Omówione powyżej badania zdają się potwierdzać korelację pomiędzy stanem zapalnym a predyspozycją do rozwoju depresji. Warto zauważyć, że możliwe jest wczesne wskazanie wielu z omówionych czynników, co umożliwi rozpoczęcie wystarczająco szybkiej interwencji terapeutycznej oraz podjęcie środków zapobiegawczych. Identyfikacja znanych czynników prowadzących do wzrostu poziomu cytokin w organizmie może zapewnić wsparcie dla ograniczenia stanu zapalnego jako kluczowej ścieżki pośredniczącej, zarówno w ryzyku, jak i neuroprogresji depresji.