

STRES A DEPRESJA

Bogusława Budziszewska (Kraków)



Streszczenie

W ostatnich latach coraz większa liczba osób zapada na depresję, chorobę psychiczną, której dominującym objawem są zaburzenia nastroju. Zmiana trybu życia, w tym narażenie na długotrwały stres, wydają się być głównymi przyczynami coraz częstszego występowania tej choroby. Wiele danych wskazuje bowiem, że długotrwały stres i związana z nim nadmierna sekrecja kortyzolu odgrywają istotną rolę w patogenezie tej choroby. U chorych na depresję często obserwuje się zwiększoną aktywność osi podwzgórze–przysadka mózgowa–nadnercza (HPA), a z kolei stres często poprzedza wystąpienie epizodu depresji. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że stres czy podawanie glikokortykoidów wywołują charakterystyczne dla depresji zmiany behawioralne oraz wpływają na strukturę i funkcję komórek mózgowych. W ostatnich latach szczególnie podkreśla się rolę stresu prenatalnego i stresu działającego w pierwszym okresie życia na wywoływanie trwałych zmian w mózgu, między innymi w morfologii neuronów hipokampa i kory przedczołowej oraz zmian epigenetycznych w genach regulujących aktywność osi HPA. Wykazano także, że krzywdy doznane przez dziecko (przemoc fizyczna i psychiczna, wykorzystanie seksualne) czy podawanie glikokortykoidów kobietom w ciąży zwiększa ryzyko zachorowania na depresję w wieku dojrzałym. Jednak nie tylko stres, lecz także inne czynniki środowiskowe (m.in. dieta, sen, aktywność fizyczna) wpływają na obserwowane w depresji zaburzenia w funkcji neuroprzekaźników, cytokin, mitochondriów i wydaje się, że dopiero poznanie wzajemnych interakcji pomiędzy tymi czynnikami i predyspozycjami genetycznymi pozwoli na lepsze poznanie patogenetyki depresji i tym samym stworzy możliwości jej bardziej skutecznej terapii.

Abstract

The rates of depression, which is a mental illness manifested by mood disturbances as predominant symptoms, have been on the rise in the last years. Changes in lifestyles, including long-term exposure to stress, seem to be the main causes of the increasing prevalence of this disease. A lot of data indicate that chronic stress and excessive secretion of cortisol, associated with it, play an important role in the pathogenesis of this disease. Patients with depression have been frequently observed to show an increased activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, moreover the stress often triggers a depressive episode. Experimental studies have shown that stress or administration of glucocorticoids induce behavioral changes, characteristic of depression, and affect the structure and function of brain cells. In recent years, particular attention has been focused on the role of prenatal stress and exposure to stress in the first period of life in causing permanent changes in the brain, including the changes of neuronal morphology in the hippocampus and the prefrontal cortex, and epigenetic changes in genes regulating the activity of the HPA axis. It was also shown that traumatic experiences that occur during childhood and adolescence (physical and mental violence, sexual abuse) or administration of glucocorticoids in pregnant women increase the risk of depression in adulthood. However, not only stress, but also other environmental factors (such as diet, sleep, physical activity), induce abnormalities in the function of neurotransmitters, cytokines, mitochondria observed in depression, and it appears that only knowledge of interactions between these factors and genetic predisposition will allow for a better understanding of the pathogenesis of depression and thus will create opportunities to make its therapy more effective.

Depresja endogenna, na którą cierpi coraz większa liczba osób, jest obecnie poważnym problemem medycznym i społecznym. Jest nie tylko przyczyną cierpienia i zaburzonego funkcjonowania w rodzinie i społeczeństwie, lecz także obciążona jest dużym ryzykiem popełnienia samobójstwa. W większości przypadków depresja jest chorobą przewlekłą i nawracającą, w której występują okresy remisji i zaostrzeń. Głównymi, osiowymi objawami tej choroby jest obniżenie nastroju oraz utrata zainteresowań i zdolności do odczuwania przyjemności. Często obserwuje się również zaburzenia popędu, apetytu, snu, uczucie zmęczenia, utratę energii, poczucie małej wartości, zmniejszoną zdolność koncentracji oraz myśli i tendencje samobójcze.

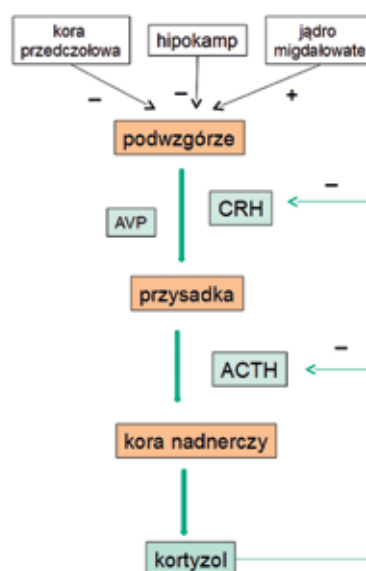
Pomimo wielu lat badań patomechanizm zaburzeń depresyjnych wciąż pozostaje nieznany. Wiadomo, że pojawienie się tej choroby zależy od uwarunkowań genetycznych, lecz w dużej mierze także od czynników środowiskowych oraz osobowości człowieka. Za główne przyczyny powstania depresji uważa się zaburzenia w mózgowym poziomie neuroprzekaźników, głównie serotoniny, lecz także noradrenaliny i dopaminy, a także zmiany w gęstości ich receptorów oraz aktywowanych przez nie dróg wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału. Ta monoaminergiczna teoria depresji powstała głównie w oparciu o mechanizm działania większości stosowanych leków przeciwdepresyjnych, zwiększających poziom monoamin. Jak wykazały jednak następne badania w depresji dochodzi nie tylko do zaburzeń w systemach neuroprzekaźników centralnego systemu nerwowego (CSN), lecz także u wielu chorych obserwuje się dysfunkcje układu hormonalnego, głównie zwiększone wydzielanie kortyzolu, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia metaboliczne oraz zmiany w liczbie, kształcie i funkcji neuronów i komórek glialowych w różnych regionach mózgu. Jednak pomimo wielu badań ustalenie, które z obserwowanych zaburzeń jest kluczową przyczyną depresji i które z obserwowanych zmian są przyczyną, a które konsekwencją tej choroby, jest jeszcze dalekie do rozstrzygnięcia. Depresja nie jest bowiem chorobą jednorodną, występuje wiele fenotypowo różnych form tej choroby, co utrudnia zarówno jej rozpoznanie i terapię, jak i ustalenie przyczyn jej wystąpienia.

Zwiększenie aktywności osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA) w depresji

Wiele danych klinicznych i doświadczalnych wskazuje na istotną rolę stresu w patogenezie depresji. Większość epizodów depresji poprzedzona jest

ekspozycją na stres, głównie stres psychospołeczny. Stres jest reakcją organizmu wywołaną działaniem niekorzystnego czy niespodziewanego bodźca (stresora). Reakcja uruchamiana w wyniku zadziałania czynników stresogennych ma w pierwszym okresie działania zmobilizować organizm do przezwyciężenia wyzwania, a następnie uruchamiane są mechanizmy prowadzące do przywrócenia homeostazy. Krótkotrwała reakcja stresowa jest zatem zmianą korzystną, pozwalającą organizmowi fizycznie i psychicznie przygotować się do stawianych mu wymagań, a także do wykształcenia nowych działań adaptacyjnych celem eliminacji stresu. W przypadku długotrwałej reakcji stresowej adaptacyjne, hamujące mechanizmy mogą zostać zaburzone prowadząc do niekorzystnych zmian, które w efekcie mogą być przyczyną rozwoju czy ujawnienia się różnych chorób, w tym także depresji. Obecnie wiele danych świadczy o tym, że w depresji dochodzi właśnie do braku odpowiedniego hamowania reakcji stresowej.

W odpowiedzi na zadziałanie czynnika stresowego dochodzi głównie do aktywacji osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA) oraz aktywacji układu adrenergicznego. Stres uwalnia kortykoliberynę (ang. *corticotropin-releasing hormon*, CRH) z neuronów podwzgórza, która poprzez krążenie wrotne dociera do przysadki mózgowej i stymuluje syntezę i sekrecję proopiomelanokortyny (POMC), prekursora hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Działanie CRH na komórki kortykotropowe przysadki jest nasilane przez arginino-wazopresynę (AVP).



Ryc. 1. Regulacja aktywności osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA).

Wydzielane z przysadki mózgowej ACTH dociera z krwią do nadnerczy i pobudza syntezę i uwalnianie glikokortykoidów z warstwy pasmowatej kory nadnerczy (Ryc. 1). Głównym glikokortykoidem u ludzi i innych naczelnych jest kortyzol, natomiast u gryzoni kortykosteron. Glikokortykoidy na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamują syntezę i uwalnianie CRH i ACTH. Glikokortykoidy są hormonami steroidowymi i jako małe, lipofilne substancje łatwo przenikają przez barierę krew – mózg do CSN, w którym nie tylko hamują aktywność osi HPA, lecz także wpływają na funkcje i przeżywalność komórek nerwowych.

Zmianą często wykazywaną u chorych na depresję jest nadaktywność osi HPA, o której świadczą: wyższe stężenie kortyzolu we krwi czy ślinie, zmiany w dobowym profilu wydzielania tego hormonu, podniesione stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiększenie objętości kory nadnerczy i przysadki mózgowej oraz nasilenie syntezy i uwalniania CRH i AVP w neuronach podwzgórza [10, 16, 20]. Zaburzenie regulacji aktywności osi HPA w depresji diagnozowane jest głównie poprzez wykazanie słabszego hamowania deksametazonem (syntetycznym glikokortykoidem) stężenia kortyzolu i ACTH we krwi.

Przyczyny zwiększonej aktywności osi HPA w depresji

Przyczyna zwiększonej aktywności osi HPA w depresji nie została dokładnie ustalona, część badań wskazuje na słabsze hamujące działanie kortyzolu na syntezę CRH, lecz niektóre dane pokazują, że nadmierna synteza CRH w podwzgórzu może być spowodowana zwiększoną sekrecją AVP lub zaburzonym działaniem neuroprzekaźników dochodzących do podwzgórza z wyższych pięter CSN. Najwięcej dotychczasowych dowodów świadczy o tym, że w depresji dochodzi do osłabienia mechanizmu hamującego sprzężenia zwrotnego wynikającego z obniżenia liczby lub funkcji receptorów dla glikokortykoidów. W CSN występują dwa rodzaje receptorów wiążących kortyzol: receptory glikokortykoidowe (GR) zaangażowane głównie w hamowanie podniesionej w stresie aktywności osi HPA oraz receptory mineralokortykoidowe (MR) regulujące głównie podstawową aktywność osi HPA [4]. Glikokortykoidy hamują aktywność osi HPA działając nie tylko na poziomie podwzgórza i przysadki mózgowej, lecz także poprzez receptory zlokalizowane w innych regionach mózgu, głównie w hipokampie i korze czołowej. Właśnie w tych strukturach mózgu wykazano zmiany

w ekspresji receptorów dla kortyzolu u ludzi chorych na depresję, czy receptorów dla kortykosteronu u gryzoni w zwierzęcych modelach tej choroby. Przykładowo w badaniach *post mortem* wykazano obniżenie poziomu mRNA dla GR i MR w hipokampie i korze czołowej w depresji. W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że długotrwały stres unieruchomienia oraz stres psychospołeczny obniżają gęstość GR w hipokampie, natomiast długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych zwiększa poziom GR. Nadaktywność osi HPA w depresji wiązana jest głównie ze zmianami w gęstości GR, chociaż niektóre badania wskazują także na rolę MR.

Rola stresu w patogenezie depresji

Nadaktywność osi HPA prowadząca do zwiększenia poziomu kortyzolu nie tylko na obwodzie, lecz także w CSN, może być przyczyną wielu zmian występujących w depresji. Podniesiony poziom glikokortykoidów obserwowany u osób z chorobą Cushinga czy leczonych tymi hormonami zwiększa ryzyko wystąpienia depresji. Wiele dowodów świadczących o udziale stresu lub glikokortykoidów w wywoływaniu charakterystycznych dla depresji zmian behawioralnych, biochemicznych, czynnościowych i morfologicznych dostarczyły doświadczenia prowadzone na zwierzętach. Stwierdzono bowiem, że długotrwały stres czy podawanie glikokortykoidów prowadzą do anhedonii (braku zdolności do odczuwania przyjemności), zaburzeń w przyjmowaniu pokarmu, deficytu funkcji poznawczych, obniżenia zachowań seksualnych oraz zwiększenia czasu bezruchu w teście pływania, teście służącym do oceny zachowań prodepresyjnych u zwierząt. Oprócz zmian w zachowaniu u zwierząt narażonych na stres i/lub glikokortykoidy dochodzi w mózgu do zmian w poziomie serotoniny i jej receptorów, uwalniania glutaminianu, czynników wzrostu oraz zmian morfologicznych, głównie w neuronach hipokampa i kory czołowej. Badania eksperymentalne dostarczyły licznych dowodów, że zbyt wysoki poziom glikokortykoidów prowadzi do niekorzystnych zmian morfologicznych i czynnościowych komórek hipokampa, struktury zaangażowanej w mechanizmy uczenie się i pamięci oraz regulację nastroju i emocji [22]. Komórki hipokampa wykazują dużą plastyczność i wiele czynników takich, jak stres, aktywność fizyczna, hormony, czynniki wzrostu, cytokiny, a także glutaminian, główny pobudzający neuroprzekaźnik CSN, wpływa na ich strukturę. Dobrze opisanymi zmianami obserwowanymi w hipokampie pod wpływem nadmiernego działania glikokortykoidów jest zmniejszenie długości i ilości

rozgałęzień dendrytów wierzchołkowych komórek piramidowych regionu CA3 hipokampa oraz hamowanie neurogenezy, czyli powstawania nowych neuronów w zakręcie zębatym hipokampa [11, 12, 21]. Niekorzystne działanie tych steroidów wiązane jest z hamowaniem wychwytu glutaminianu z przestrzeni synaptycznej do komórek glejowych i w związku z tym nasilaniem uszkadzającego działania tego neurotransmitera, z obniżaniem syntezy działającego ochronnie na neurony czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz z hamowaniem transportu glukozy, głównego źródła energii w CSN, do astrocytów [21, 25]. Najwięcej danych eksperymentalnych dotyczy niekorzystnego działania glikokortykoidów na neurony i astrocyty hipokampa. Także w korze przedczołowej, regionie odpowiedzialnym głównie za funkcje kognitywne, wykazano, że stres czy podawanie tych hormonów wywołują niekorzystne zmiany w strukturze neuronów [15]. Glikokortykoidy nasilają także procesy neurodegeneracyjne wywołane przez aminokwasy pobudzające, niedotlenienie, hipoglikemię, drgawki oraz związane z wiekiem. Hormony te wydają się być czynnikiem inicjującym czy nasilającym zmiany w strukturze komórek CSN, a przez to prowadzącymi do zaburzeń ich funkcji i w konsekwencji zwiększenia ryzyka rozwoju depresji.

Drugą stosunkowo dobrze zbadaną niekorzystną zmianą wywołaną przez nadmiar glikokortykoidów jest obniżenie neurogenezy, czyli powstawania nowych neuronów [2, 5] w zakręcie zębatym hipokampa. Neurogeneza występuje głównie w okresie rozwojowym, a w późniejszych okresach zróżnicowane neurony tracą zdolność do podziałów. Wykazano jednak, że w niektórych regionach mózgu, u szczura w zakręcie zębatym hipokampa i opuszkach węchowych, obecne są komórki progenitorowe, które wykazują zdolność do podziałów i różnicowania się w neurony lub komórki glejowe. Stres, glikokortykoidy oraz glutaminian hamują, natomiast serotonina, estrogeny, niektóre czynniki wzrostu oraz aktywność fizyczna stymulują powstawanie nowych neuronów w hipokampie u szczura.

Z hamującym neurogenezę działaniem glikokortykoidów wiąże się także obniżenie objętości hipokampa, zmianę często obserwowaną w depresji. Hipokamp reguluje nie tylko funkcje kognitywne, nastroj i emocje, lecz zaangażowany jest także w hamowanie aktywności osi HPA, a więc zmniejszenie jego objętości może prowadzić do zaburzeń wszystkich tych funkcji. W depresji może dochodzić także do zmniejszenia objętości kory przedczołowej, struktury wpływającej na funkcje kognitywne i koncentrację oraz zaangażowanej w procesy podejmowania decyzji,

ocenę sytuacji, interakcje społeczne oraz hamowanie osi HPA. Niekorzystne działanie glikokortykoidów na neurony i astrocyty hipokampa czy kory przedczołowej może prowadzić do zmniejszenia objętości tych struktur, a z drugiej strony zaburzenie funkcji tych regionów mózgu poprzez osłabianie mechanizmu hamującego sprzężenia zwrotnego jeszcze bardziej nasila aktywność osi HPA.

Rola stresu okołoudrodzeniowego w patogenezie depresji

Obecne badania dotyczące powiązania stresu z depresją zwracają szczególną uwagę na rolę stresu występującego w okresie przedurodzeniowym i we wczesnym okresie życia na rozwój tej choroby. Wiele danych wskazuje, że krzywdy doznane przez dziecko (przemoc fizyczna i psychiczna, wykorzystanie seksualne, zaniedbania emocjonalne i fizyczne) zwiększają ryzyko rozwoju chorób afektywnych w wieku dojrzałym. Także stres w okresie prenatalnym lub podawanie glikokortykoidów kobietom w ciąży prowadzą do trwałej nadaktywności osi HPA i zwiększają ryzyko rozwoju depresji. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że nadmierna ekspozycja płodu na działanie glikokortykoidów prowadzi do obniżenia gęstości GR w hipokampie u szczurów dorosłych, a w konsekwencji do osłabienia mechanizmu hamowania aktywności osi HPA [8, 9, 13]. Co ciekawe, nadmiar glikokortykoidów w ostatnim tygodniu ciąży u szczura obniża GR w hipokampie, natomiast odwrotnie wpływa na gęstość GR w wątrobie, i co więcej, nasila syntezę zależnego od glikokortykoidów enzymu glukoneogenezy (karboksykinazy fosfoenolopirogronianu; PEPCK), co tłumaczy występowanie nie tylko zachowań pro-depresyjnych, lecz także hiperglikemii i oporności na insulinę u potomstwa [17]. A właśnie cukrzyca typu 2, podobnie jak nadciśnienie i choroby układu sercowo-naczyniowego często współwystępują z depresją co sugeruje, że nadmiar glikokortykoidów w okresie prenatalnym jest jednym z istotnych czynników zaangażowanych w ich patogenezę.

Jak wskazują obecne badania, niekorzystne czynniki, działające w okresie prenatalnym i pierwszym okresie pourodzeniowym, trwale zaburzają regulację osi HPA, najprawdopodobniej poprzez wywoływanie zmian epigenetycznych. Stosunkowo dobrze zbadano wpływ niekorzystnych czynników środowiskowych, w tym głównie stresu, na epigenetyczne zmiany w GR i innych genach związanych z regulacją osi HPA. Wykazano niższy poziom GR mRNA, a zwiększoną metylację jego promotora w hipokampie

u samobójców i osób wykorzystywanych w dzieciństwie [14]. Zwiększoną metylację promotora genu kodującego GR wykazano także w leukocytach u dorosłych pacjentów z depresją, wykorzystywanych seksualnie w dzieciństwie oraz w leukocytach noworodków, których matki w trzecim trymestrze ciąży cierpiały na depresję [18, 19]. U zwierząt doświadczalnych wykazano, że stres i glikokortykoidy osłabiają, natomiast handling (oswajanie przez codzienne branie do ręki), wzbogacone środowisko oraz serotonina i hormony tarczycy zwiększają poziom GR w hipokampie, co wpływa na mechanizm hamujący aktywność osi HPA.

Bardzo ciekawych wyników dostarczyły badania prowadzone przez kanadyjskich naukowców, którzy określili wpływ, jaki wywiera opieka matki nad potomstwem na reaktywność na stres i nasilenie lęku u tych zwierząt w późniejszym okresie życia [1, 23, 27, 28]. Wykazano, że potomstwo matek, które w pierwszym tygodniu życia młodych opiekowały się nimi intensywnie, tzn. więcej czasu poświęcały na ich lizanie, karmienie i czyszczenie, w wieku dorosłym słabiej reagują na stres niż potomstwo szczurów słabiej opiekujących się młodymi. U potomstwa opiekuńczych matek wykazano niższą ekspresję genu CRH w podwzgórzu, wyższy poziom GR w hipokampie, sprawniej działający mechanizm hamowania aktywności osi HPA oraz obniżenie zachowań lękowych [28]. Jak ustalono w kolejnych badaniach, zmiany w poziomie GR w hipokampie wynikają ze słabszej metylacji promotora genu kodującego GR. Co więcej, zmiany w metylacji GR były w sposób niegenomowy przekazywane następnym pokoleniom [26]. U potomstwa matek słabo opiekujących się młodymi w pierwszym okresie życia, podobnie jak u zwierząt poddawanych stresowi, dochodzi do obniżenia poziomu GR w hipokampie związanego z nasiloną metylacją kodującego go genu oraz do osłabienia mechanizmu hamowania aktywności osi HPA i nasilenia zachowań lękowych. Zmiany epigenetyczne wywołane stresem działającym w okresie prenatalnym lub wczesnym okresie pourodzeniowym obserwowano również w genie wazopresyny i kortykoliberyny, a więc neuropeptydach aktywujących osi HPA. Podobny mechanizm działania wczesnego stresu na zaburzenia aktywności osi HPA pokazują także nieliczne jeszcze badania prowadzone u ludzi, wskazujące na zmiany w metylacji genu GR w hipokampie (badania pośmiertne) i w leukocytach u osób chorych na depresję, które były wykorzystywane w dzieciństwie. Badania te wskazują, że niekorzystne czynniki działające w ciąży czy pierwszym okresie życia mogą wpływać na ekspresję genów

przez indukcję zmian epigenetycznych, a więc bez wywoływania zmian kodu genetycznego. Obiecujący jest jednak fakt, że zmiany epigenetyczne mogą zostać odwrócone, chociaż danych na ten temat jest jeszcze niewiele [28].

Zaburzenie funkcji receptorów dla glikokortykoidów w depresji

W depresji oprócz zaburzeń w regulacji aktywności osi HPA i w związku z tym efektów wywieranych przez utrzymujący się przez dłuższy czas podwyższony poziom kortyzolu, może dochodzić do zmian w działaniu tego hormonu. Glikokortykoidy, podobnie jak inne hormony steroidowe, działają na ekspresję genów zawierających wrażliwe na nie sekwencje. Receptory dla glikokortykoidów występują w cytoplazmie w formie kompleksu z licznymi białkami, między innymi z białkiem szoku cieplnego (HSP-90) oraz immunofilinami. Po połączeniu się kortyzolu z receptorem dochodzi do oddysocjowania białek towarzyszących, dimeryzacji receptorów i ich przemieszczenia do jądra komórkowego, gdzie po połączeniu się ze specyficznymi sekwencjami DNA (GRE) wpływają na transkrypcję genów. Oprócz działania przez sekwencję GRE, kompleks glikokortykoid-receptor może także wpływać na działanie innych czynników transkrypcyjnych, lecz w tym wypadku działa zazwyczaj jako monomer i nie wiąże się do DNA, lecz poprzez interakcję typu białko-białko zmienia (zazwyczaj osłabia) działanie różnych czynników transkrypcyjnych (najczęściej regulujących syntezę i działanie cytokin). Dotychczasowe badania wskazują, że w depresji może dochodzić do nasilenia funkcji GR poprzez wpływ na poziom białek towarzyszących GR (głównie immunofiliny, białka FKBP51), zmianę fosforylacji GR związaną z obniżeniem poziomu kinaz aktywowanych mitogenem (JNK- i p38-MAPK) a zwiększeniem ekspresji fosfatazy PP2A [3, 24]. W przeciwieństwie do klasycznego działania glikokortykoidów przez sekwencję GRE, ich wpływ na funkcję innych czynników transkrypcyjnych (NFκB, AP-1, CRE) wydaje się być w depresji obniżony, co może skutkować słabszym hamowaniem układu immunologicznego i syntezy CRH. Potwierdzenie wyników tych badań pozwoliłoby na wyjaśnienie, dlaczego w depresji, pomimo często występującego zwiększonego poziomu kortyzolu, nie obserwuje się nasilenia jego przeciwzapalnych efektów.

Ciekawym kierunkiem badań próbujących wyjaśnić zbyt silne działanie glikokortykoidów w okresie prenatalnym jest określanie roli łożyska w regulowaniu dostępu tych hormonów do płodu. Łożysko

zawiera enzym 11 β -hydroksysterydową dehydrogenazę typu 2 (11 β -HSD-2), który przekształca kortyzol do kortyzonu, związku nie wykazującego powinowactwa do GR. Wykazano, że stres unieruchomienia u zwierząt doświadczalnych obniża ekspresję tego enzymu w łożysku, poprzez zwiększenie metylacji promotora jego genu, a więc osłabia najważniejszy mechanizm zabezpieczający płód przed nadmiarem glikokortykoidów [7].

Aktywność osi HPA w depresji typu melancholijnego i atypowej

Pomimo wielu doniesień klinicznych, a przede wszystkim wyników licznych badań eksperymentalnych, wskazujących, że podniesiony poziom glikokortykoidów odgrywa istotną rolę w patogenezie depresji, nie wszystkie dane są jednoznaczne. Wynika to głównie z faktu, że klinicznie występuje wiele fenotypowo różnych form depresji i nie w każdej postaci tej choroby dochodzi do zwiększenia sekrecji kortyzolu. Dotychczasowe dane wskazują, że nadaktywność osi HPA odgrywa istotną rolę głównie w depresji typu melancholijnego, która w sposób jednoznaczny diagnozowana jest tylko u około 25–30% pacjentów i w której obserwuje się aktywację osi stresu i układu immunologicznego, zaburzenia metaboliczne, obniżenie apetytu, spadek libido oraz bezsenność występującą głównie w rannych godzinach. Z kolei w depresji atypowej, dotykającej około 15–30% osób, w której niektóre objawy, takie jak nadmierna senność, zwiększone spożywanie pokarmu oraz przyrost masy ciała, są przeciwne niż w depresji typu melancholijnego, nie dochodzi do aktywacji, a nawet możliwe jest obniżenie aktywności osi HPA [6]. W innych rodzajach depresji także mogą przeważać cechy depresji atypowej czy melancholijnej, ale

w większości badań klinicznych określa się badane markery dla depresji ogółem, bez podziału na rodzaj depresji (często taki podział nie jest możliwy), co wydaje się być główną przyczyną braku jednoznacznego ustalenia roli osi stresu w patogenezie, przebiegu i terapii tej choroby.

Podsumowanie

Stres i związane z nim nasilone działanie glikokortykoidów w mózgu mogą poprzez wpływ na strukturę i funkcję komórek CSN wywoływać większość zmian obserwowanych w depresji. Skuteczna terapia lekami przeciwdepresyjnymi zazwyczaj prowadzi do obniżenia efektów związanych ze zbyt silnym działaniem tych hormonów. Szczególnie istotną rolę odgrywa zwiększenie aktywności osi HPA w okresie prenatalnym i we wczesnym okresie życia, ponieważ efekty wywierane w tym okresie są trwałe i mogą odpowiadać za zwiększone ryzyko rozwoju depresji w życiu dorosłym. Trzeba jednak pamiętać, że wśród czynników środowiskowych nie tylko stres, ale także dieta, sen, aktywność fizyczna wpływają na funkcje neuroprzekazników, cytokin, mitochondriów czy stres oksydacyjny a więc wzajemne interakcje pomiędzy tymi czynnikami i predyspozycjami genetycznymi decydują o rozwoju depresji. Obserwowana w ostatnich latach coraz większa liczba osób cierpiących na zaburzenia afektywne może wynikać ze zmian w trybie życia, w tym coraz większego narażenia na długotrwały stres. Jednoznaczne ustalenie roli głównego hormonu stresu – kortyzolu w patogenezie i przebiegu tej choroby nie jest jednak proste. Hormon ten jest z jednej strony niezbędny do życia, w tym także do radzenia sobie ze stresem, jednak jego nadmierne działanie wywołuje szereg niekorzystnych efektów.

Bibliografia

1. Anacker C., O'Donnell K.J., Meaney M.J.: *Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function*. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2014, 16:321–333.
2. Brown E.S., Woolston D.J., Frol A., Bobadilla L., Khan D.A., Hanczyc M., Rush A.J., Fleckenstein J., Babcock E., Cullum C.M.: *Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy*. *Biol. Psychiatry*, 2004, 55: 538–545.
3. Budziszewska B., Szymańska M., Leskiewicz M., Basta-Kaim A., Jaworska-Feil L., Kubera M., Jantas D., Lason W.: *The decrease in JNK- and p38-MAP kinase activity is accompanied by the enhancement of PP2A phosphate level in the brain of prenatally stressed rats*. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2010, 61:207–215.
4. De Kloet E. R.: *Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control*. *Front. Neuroendocrinol.*, 1991, 12: 95–164.
5. Duman R.S., Malberg J., Nakagawa S.: *Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress*. *J. Pharmacol. Exp Ther.*, 2001, 299: 401–407.
6. Gold P.W., Machado-Vieira R., Pavlatou M.G.: *Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress*. *Neural Plast.*, 2015, doi: 10.1155/2015/581976.

7. Jensen Peña C., Monk C., Champagne F.A.: *Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain*. PLoS One, 2012, 7:e39791.
8. Kreider M.L., Tate C.A., Cousins M.M., Oliver C.A., Seidler F.J., Slotkin T. A.: *Lasting effects of developmental dexamethasone treatment on neural cell number and size, synaptic activity, and cell signaling: critical periods of vulnerability, dose-effect relationships, regional targets, and sex selectivity*. Neuropsychopharmacology, 2006, 31: 12–35.
9. Levitt N.S., Lindsay R.S., Holmes M.C., Seckl J.R.: *Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat*. Neuroendocrinology, 1996, 64: 412–418.
10. Linkowski P., Mendlewicz J., LeClerc R., Brasseur M., Hubain P., Goldstein J., Copinschi G., Van Cauter E.: *The 24-hour profile of ACTH and cortisol in major depressive illness*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 61: 429–438.
11. Magarinos A.M., McEwen B.S.: *Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors*. Neuroscience, 1995, 69: 89–98.
12. Magarinos A.M., McEwen B.S., Flugge G., Fuchs E.: *Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews*. J. Neurosci., 1996, 16: 3534–3540.
13. Matthews S.G.: *Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS*. Pediatr. Res., 2000, 47: 291–300.
14. McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., Dymov S., Labonté B., Szyf M., Turecki G., Meaney M.J.: *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse*. Nat. Neurosci., 2009, 12: 342–348.
15. Mizoguchi K., Ishige A., Aburada M., Tabira T.: *Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus*. Neuroscience, 2003, 119: 887–897.
16. Nemeroff C. B., Widerlov E., Bissette G., Walleus H., Karlsson I., Eklund K., Kilts C. D., Loosen P. T., Vale W.: *Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients*. Science, 1984, 226: 1342–1344.
17. Nyirenda M.J., Lindsay R.S., Kenyon C.J., Burchell A., Seckl J.R.: *Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring*. J. Clin. Invest., 1998, 101: 2174–2181.
18. Oberlander T.F., Weinberg J., Papsdorf M., Grunau R., Misri S., Devlin A.M.: *Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses*. Epigenetics, 2008, 3: 97–106.
19. Perroud N., Paoloni-Giacobino A., Prada P., Olié E., Salzmann A., Nicastro R., Guillaume S., Mouthon D., Stouder C., Dieben K., Huguélet P., Courtet P., Malafosse A.: *Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma*. Transl. Psychiatry, 2011, 13:e59.
20. Raadsheer F. C., Hoogendijk W. J. G., Stam F. C., Tilders F. J. H., Swaab D. F.: *Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients*. Neuroendocrinology, 1994, 460: 436–444.
21. Radley J.J., Morrison J.H.: *Repeated stress and structural plasticity in the brain*. Ageing Res. Rev., 2005, 4: 271–287.
22. Sousa N., Lukoyanov N.V., Madeira M.D., Almeida O.F., Paula-Barbosa M.M.: *Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement*. Neuroscience, 2000, 97: 253–266.
23. Szyf M., Weaver I.C., Champagne F.A., Diorio J., Meaney M.J.: *Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat*. Front. Neuroendocrinol., 2005, 26: 139–162.
24. Szymańska M., Budziszewska B., Jaworska-Feil L., Basta-Kaim A., Kubera M., Leśkiewicz M., Regulaska M., Lasoń W.: *The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and FKBP51 concentration in prenatally stressed rats*. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34:822–832.
25. Virgin C.E. Ha T.P., Packan D.R., Tombaugh G.C., Yang S.H., Horner H.C., Sapolsky R.M.: *Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity*. J. Neurochem., 1991, 57:1422–1428.
26. Ward I.D., Zucchi F.C., Robbins J.C., Falkenberg E.A., Olson D.M., Benzies K., Metz G.A.: *Transgenerational programming of maternal behaviour by prenatal stress*. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13 Suppl 1:S9.
27. Weaver I.C.: *Integrating early life experience, gene expression, brain development, and emergent phenotypes: unraveling the thread of nature via nurture*. Adv. Genet., 2014, 86:277–307.
28. Weaver I.C.G., Champagne F.A., Brown S.E., Dymov S., Sharma S., Meaney M.J., Szyf M.: *Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life*. J. Neurosci., 2005, 25: 11045–11054.