

Znaczenie układu immunologicznego w patogenezie zaburzeń afektywnych

The importance of the immune system in the pathogenesis of affective disorders

Łukasz Zadka, Marcin Olajossy

II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Zaburzenia afektywne są ściśle powiązane z brakiem kompatybilności układu immunologicznego z powodu wzmożonego wydzielania cytokin prozapalnych. Podwyższone poziomy interleukiny-1, interleukiny-6 i czynnika martwicy guza alfa, pełnią ważną rolę w patogenezie zaburzeń psychicznych takich jak depresja i zaburzenie afektywne dwubiegunowe. Obecnie, molekularny wpływ tych substancji na komórki pozostaje słabo poznany. Jest to częściowo spowodowane różnicami w obrazie klinicznym tych zaburzeń oraz złożonymi interakcjami pomiędzy genetyką a cytologią.

Niektóre badania ukazują że nieprawidłowości układu immunologicznego w zaburzeniach psychicznych są zlokalizowane zarówno na obwodzie jak i w obrębie tkanki mózgowej. Aktywacja niektórych komórek układu immunologicznego jest ściśle powiązana z nad-ekspresją czynników zapalnych, które mogą stanowić kluczowe znaczenie w dysfunkcji mózgu.

Słowa kluczowe: zaburzenia afektywne, układ immunologiczny, cytokiny

Abstract

Affective disorders have been associated with immune system imbalance due to increased excretion of proinflammatory cytokines. Significant levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha play an important role in the pathogenesis of psychiatric disorders such as depression and bipolar disorder. Nowadays, the molecular impact of these factors on the cells remains poorly understood. This is partly due to differences in clinical phenotypes of the diseases and the complex interactions between genetic and cellular factors.

Some studies showed that abnormalities of the immune system in psychiatric disorders are located at the periphery and in the brain. Activation of certain cells of the immune system has been implicated with overexpressed inflammatory factors, which may be a key role in brain dysfunction.

Keywords: affective disorders, the immune system, cytokines

Wstęp

Przewlekły przebieg niektórych zaburzeń psychicznych wykazuje istotną zależność z nasileniem reakcji zapalnej [30,31]. Dominacja odpowiedzi komórkowej Th1 oraz obniżona aktywność cytokin immunosupresyjnych powoduje niewłaściwą odpowiedź immunologiczną. Utrzymująca się przewaga limfocytów Th1 nad Th2 i Th3 jest jedną z przyczyn wzmożonego wydzielania cytokin działających pro-zapalnie. Nieprawidłowy bilans tych polipeptydów, może być przyczyną poważnych zmian w funkcjonowaniu układu nerwowego.

Celem artykułu jest zaprezentowanie szczegółowej charakterystyki układu immunologicznego w zaburzeniach afektywnych.

Toll-like receptors (TLRs)

TLRs to grupa specyficznych receptorów, których jednym z głównych zadań jest inicjacja odpowiedzi

immunologicznej wobec czynników stanowiących zagrożenie dla ustroju. W warunkach fizjologicznych grupa tych receptorów ma szeroki zakres występowania. TLR są istotnym komponentem składowym większości leukocytów. Jako białka złożone, wykazują znaczącą rolę w aktywacji sygnałów rozpoczynających mechanizm nieswoistej odpowiedzi układu immunologicznego. Receptory TLR biorą również udział w aktywacji komórek APC (antigen presenting cell), w wyniku czego następuje m.in. nasiloną ekspresję cytokin prozapalnych. W odniesieniu do zaburzeń psychicznych, wykazano udział receptorów TLR w patogenezie autyzmu, schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa, można wyciągnąć wniosek o dużym znaczeniu dysfunkcji receptorów TLR w patogenezie zaburzeń afektu.

W pracy McKernana i współpracowników oceniano aktywność omawianych receptorów u pacjentów z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową, którzy ujawniali objawy psychotyczne.

Aktywacja receptorów TLR-2, TLR-4 oraz TLR-8 ujawniła zwiększone uwalnianie niektórych cytokin w porównaniu z próbą kontrolną. Receptory TLR-2 i TLR-8 wykazały wzmożoną syntezę IL-1B, IL-6 oraz TNF-alfa. Receptory TLR-4 nie miały związku ze zwiększoną ekspresją czynnika martwicy guza alfa (1).

Zwiększone uwalnianie prozapalnych cytokin jest tylko jednym z efektów aktywacji receptorów Toll-like. W piśmiennictwie naukowym zwraca się także uwagę na interesujący mechanizm molekularny aktywacji tej grupy receptorów. O'Neill nadekspresję cytokin wiąże z białkiem Myd88 oraz ze szlakiem receptorowym niezależnym od wymienianej proteiny. Myd88 jest uniwersalnym białkiem adaptorowym które aktywuje Nf-kB (2).

Receptory TLR-3 i TLR-4 mają istotny wpływ na wzrost i różnicowanie neurytów. Wykazują także wpływ na wiele funkcji neuronalnych (3,4,5). W interesującej pracy Ghanshyama i wsp. oba białka receptorowe mają związek z depresją i samobójstwem. W badaniach przeprowadzonych post mortem, ekspresja mRNA receptorów TLR-3 oraz TLR-4 wśród samobójców cierpiących na depresję była znacząco wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (6).

Fosforylacja podjednostki p65 kompleksu białkowego Nf-kB oraz kinaz MAPK ERK1/2 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową jest związana z uwalnianiem cytokin prozapalnych. Poziom TNF-alfa dodatkowo korelował ze stopniem fosforylacji białka p65 (7). Kompleks NF-kB jest szeroko rozpowszechniony w ustroju gdyż występuje niemal we wszystkich komórkach zwierzęcych, pełniąc funkcję czynnika transkrypcyjnego. Zdaniem Chao i wsp. NF-kB jest głównym czynnikiem wewnątrzkomórkowym uczestniczącym w uwalnianiu prozapalnych molekuł (8). W osoczu pacjentów z rozpoznaniem choroby dwubiegunowej, poziom Interleukiny-6 (IL-6) był istotnie wyższy w porównaniu z osoczem grupy kontrolnej a stopień fosforylacji jednostki p65 NF-kB, okazał się ponad siedmiokrotnie przekraczać wspomnianą wartość. Autorzy wykazali również dodatnią korelację uwalniania TNF-alfa z fosforylacją podjednostki p65 (7).

Limfocyty Th

Limfocyty Th stanowią subpopulację limfocytów grasiczo-zależnych. Głównym zadaniem tej grupy komórek jest pobudzanie odpowiedzi immunologicznej.

Brak zbilansowania pomiędzy funkcją limfocytów Th1 i Th2 odgrywa kluczowe znaczenie w patogenezie zaburzeń psychicznych (9). Po raz pierwszy, znaczenie limfocytów w psychiatrii zostało dostrzeżone w 1980 roku przez grupę rosyjskich badaczy, którzy opisali związek komórek T i B z występowaniem endogennych psychoz (10).

Pobudzenie limfocytów Th przez komórki prezentujące antygen powoduje nasiloną ekspresję odpowiednich cytokin. Aktywacja komórek Th1 jest zwykle tożsama z uwalnianiem cytokin prozapalnych a limfocytów Th2 z syntezą molekuł o działaniu immunosupresyjnym (11).

Myint i wsp. ocenili udział komórek Th1, Th2 i Th3 w patogenezie depresji oceniając uwalnianie odpowiednio trzech cytokin: Interferonu γ (IFN- γ), Interleukiny-4 (IL-4) oraz czynnika immunosupresyjnego TGF-B1. Poziomy IFN- γ oraz IL-4 nie wykazały znaczących różnic między pacjentami z rozpoznaniem epizodem depresyjnym a grupą kontrolną, natomiast odnotowano obniżone stężenie TGF-B1. Dodatkowo, autorzy wykazali iż poziom TGF-B1 w badanym osoczu negatywnie koreluje z punktacją w skali depresji Hamiltona (9). Powyższe dane sugerują istotne znaczenie w zaburzeniach nastroju również limfocytów Th3, których funkcja wydzielnicza, oparta głównie na uwalnianiu substancji immunosupresyjnych jest niepełna. Hipoteza zaburzonego funkcjonowania komórek Th3 pozwala również wyjaśnić niewłaściwy stosunek Th1 do Th2 w chorobach afektywnych.

Teoria makrofagowa

W 1991 roku pojawiła się praca Smitha w założeniu której, makrofagi stanowią podstawę patologii w depresji. Autor wskazuje na zdolność makrofagów do syntezy monokin (nieaktualne już określenie cytokin wydzielanych przez pewne komórki układu fagocytów), a w szczególności Interleukiny-1 (IL-1). Wówczas objawy depresyjne wiązano z właściwościami tej interleukiny. Smith różnice statystyczne, związane z częstszym występowaniem zaburzeń afektu u kobiet zestawia z aktywacją makrofagów przez estrogeny. Wskazuje również na możliwy udział wielu innych czynników (infekcje, składniki pokarmu, choroby somatyczne) które poprzez aktywowanie makrofagów mogą przyczyniać się do ujawnienia objawów depresyjnych (12).

Cytokiny

Cytokiny należą do białek pełniących różnorodne funkcje w ustroju człowieka. Ich wpływ na komórki jest do dnia dzisiejszego słabo poznany a literatury naukowej, przedstawiającej znaczenie cytokin w biologii molekularnej wciąż przybywa.

Są synetyzowane głównie przez leukocyty krwi obwodowej, jednakże zdolność do ekspresji tych białek posiadają również inne typy komórek np. komórki nabłonka, mikroglej, astrocyty, oligodendrocyty oraz komórki nowotworowe. Przez dziesięciolecia opisywano zastosowanie cytokin w onkologii ze względu na właściwości tych protein do regulacji stopnia proliferacji komórek nowotworowych. Badaczy zaciekał również fakt wpływu niektórych białek tej grupy na regulację procesu apoptozy oraz różnicowania się komórek.

W zaburzeniach afektu rola cytokin jest wciąż niejasna. Większość badaczy zwraca uwagę na cytokiny prozapalne, uwalniane głównie przy udziale limfocytów Th1 tzn. Interleukinę-1, Interleukinę-2, Interleukinę-6, TNF-alfa oraz IFN- γ (11).

TNF-alfa (tumour necrosis factor-alfa), w polskim tłumaczeniu „czynnik martwicy guza”, wydaje się pełnić istotną rolę w patogenezie depresji. Himmerich i wsp. odnotowali wysokie stężenie TNF-alfa oraz rozpuszczalnej formy receptora tej cytokiny w osoczu pacjentów depresyjnych (13).

W badaniach eksperymentalnych stymulacja produkcji TNF-alfa prowadzi u ludzi do zachowań depresyjnych (14). Powyższą zależność można wytłumaczyć wzajemnym powiązaniem homeostazy serotoninergicznej z działaniem cytokin prozapalnych. W podłożu depresji istotną kwestię stanowi deficyt serotoniny. TNF-alfa swoim działaniem na ośrodkowy układ nerwowy może wpływać na metabolizm tryptofanu oraz na gospodarkę serotoninową. Tryptofan jako aminokwas biogeny jest ważnym substratem do produkcji serotoniny. Wichers i wsp. wykazali wpływ czynnika martwicy guza alfa na metabolizm tryptofanu w kierunku katabolicznym. Okazało się, że TNF-alfa w bezpośrednim mechanizmie zwiększa aktywność enzymu IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), co prowadzi do wyczerpania zasobów tego aminokwasu (15). TNF-alfa oddziałuje również na inne cytokiny prozapalne w kierunku zwiększonej ekspresji enzymu IDO. Tego rodzaju synergii wykazano wobec IFN- γ (16). Zhu i wsp. w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzili bezpośredni wpływ TNF-alfa na zwiększony wychwyt serotoniny (17). Czynnik martwicy guza alfa, z powodu właściwości biologicznych jest przez niektórych badaczy uznawany za marker zaburzeń afektywnych, schizofrenii oraz zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (18).

Interleukina-6 (IL-6) po raz pierwszy została opisana w 1986 roku. Jest znanym, hemopoetycznym czynnikiem wzrostu. Zwiększa również wątrobową syntezę białek ostrej fazy jak np. fibrynogenu. Uważana jest za specyficzną cytokinę pomocniczą w aktywacji limfocytów T (19). Właściwości biologiczne tego polipeptydu są nadal słabo poznane. Jako związek chemiczny wpływający na proliferację komórek jest istotnym czynnikiem rokowniczym pogarszającym prognozy w chorobie nowotworowej (20).

Wysokie stężenia rozpuszczalnej formy receptora dla IL-6 odnotowano w osoczu pacjentów z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową (21). W odniesieniu do CHAD, podwyższony poziom IL-6 koreluje dodatnio z pogorszeniem jakości snu. W przypadku podaży interferonu następuje wzrost uwalniania Interleukiny-6 a wywołana podażą leku zmiana powoduje zaburzenia snu (22). W przypadku

monocytów krwi obwodowej u pacjentów z chorobą dwubiegunową wykazano wzmożoną produkcję mRNA dla IL-6 (22). Zwiększone uwalnianie mRNA dodatnio korelowało z latencją snu (22).

Stężenie IL-6 w osoczu oraz w surowicy krwi u pacjentów depresyjnych znacznie przewyższało poziomy cytokiny w grupie kontrolnej osób zdrowych (23). Berk i wsp. wykazali iż poziom białka C4 układu dopełniacza, białka CRP oraz IL-6 są podwyższone u pacjentów depresyjnych (24). Powyższe zależności pozwalają wyciągnąć hipotezę o zależności pomiędzy prozapalnymi właściwościami Interleukiny-6 a patogenezą zaburzeń afektywnych.

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Mózgowie jest narządem o całkowicie odmiennej cytoarchitektonice niż pozostałe elementy składowe ludzkiego ustroju. Pod względem immunologicznym stanowi również odseparowany region. Wstępna selekcja transport-ekspert odbywa się na poziomie tzw. bariery krew-mózg – czynnościowo-strukturalnego tworzywa, regulującego wymianę metabolitów. Zasadniczą rolą bariery, jest pełnienie funkcji ochronnych, przed niekorzystnie działającymi czynnikami, transportowanymi w układzie krążenia. Wysoka selektywność narządu, sprawia znaczne trudności terapeutyczne chorób układu nerwowego.

Niemniej jednak, izolacja mózgowia nie jest kompletna. Istnieją anatomiczne anomalie bariery, w obrębie których transport jest znacznie uproszczony. Takimi regionami są np. narząd naczyńiowy blaszki końcowej, spłoty naczyńiówki czy też naczynia włosowate przysadki.

Mimo skutecznej izolacji mózgu, lokalny układ immunologiczny w dość sprawny sposób komunikuje się z obwodem. W niektórych pracach badawczych wykazano iż cytokiny prozapalne, uwalniane intensywnie w mechanizmie reakcji alergicznej mają zdolność do penetracji bariery krew-mózg (25).

Zasadniczymi strukturami mózgowia pełniącymi funkcje immunologiczne są tkanka glejowa oraz mikroglej. Komórki mikrogleju są przekształconymi makrofagami. Stertz i wsp. uważają proces aktywacji mikrogleju za kluczowy w patogenezie choroby dwubiegunowej (26). Poza mikroglejem, główną klasą komórek immuno-kompetentnych w mózgu są astrocyty. Udowodniono że komórki gleju astrocytarnego wykazują ekspresję receptorów serotoninowych (27,28). Okazuje się, że TNF-alfa reguluje zarówno aktywność transporterów serotoninowych jak i ich ekspresję (29).

Wnioski

Ocena znaczenia odpowiedzi immunologicznej w zaburzeniach afektywnych, wymaga przeprowadzenia

dokładniejszych badań. W chwili obecnej dysponujemy jedynie wskazówkami, sugerującymi udział cytokin prozapalnych w patogenezie tej grupy chorób. Należy pamiętać, że większość cytokin może być uwalniana przez różnorodne typy komórek. Ponadto, zwiększone stężenie tych molekuł może być spowodowane także czynnikiem egzo lub endogennym np. przewlekłą infekcją lub pierwotną chorobą somatyczną. Większość leków przeciwdepresyjnych oraz niektóre z neuroleptyków również zmieniają profil cytokin.

References

- McKernan DP, Dennison U, Gaszner G, Cryan JF, Dinan TG. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Transl Psychiatry* 2011 1, e36.
- O'Neill LA. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. *Curr Opin Immunol* 2006;18:3-9.
- Okun E, Griffioen K, Barak B, Roberts NJ, Castro K, Pita MA, et al. Toll-like receptor 3 inhibits memory retention and constrains adult hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15625-30.
- Okun E, Griffioen KJ, Lathia JD, Tang SC, Mattson MP, Arumugam TV. Toll-like receptors in neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2009;59:278-92.
- Okun E, Griffioen KJ, Mattson MP. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends Neurosci* 2011; 34:269-81.
- Ghanshyam N. Pandey, Hooriyah S. Rizavi, Xinguo Ren, Runa Bhaumik, Yogesh Dwivedi. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *Journal of Psychiatric Research* 53, 2014; 62-68.
- Barbosa IG, Nogueira CR, Rocha NP, Queiroz AL, Vago JP, Tavares LP, Assis F, Fagundes CT, Huguet RB, Bauer ME, Teixeira AL, de Sousa LP. Altered intracellular signaling cascades in peripheral blood mononuclear cells from BD patients. *Journal of Psychiatric Research* 47, 2013 1949-1954.
- Chao CC, Ma YL, Lee EH. Brain-derived neurotrophic factor enhances Bcl-xL.
- expression through protein kinase casein kinase 2-activated and nuclear factor kappa B-mediated pathway in rat hippocampus. *Brain Pathology* 2011; 21 (2):150-62.
- Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord*. 2005 Oct;88 (2):167-73.
- Dvoráková M, Zvolský P, Herzog P. Endogenous psychoses and T and B lymphocytes. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1980; 107(2):221-8.
- Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2001 Mar 1;54(4):329-38.
- Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug;35 (4):298-306.
- Himmerich H., Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Kloiber S, Lucae S, Isinç M, Uhr M, Holsboer F, Pollmacher T. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *European Psychiatry* 2008;23:421-9.
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmacher T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:445-52.
- Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:375-88.
- Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 2005;25:20-30.
- Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2121-31.
- Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013 Apr 1;10:43. doi: 10.1186/1742-2094-10-43.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990 ; 265 : 621-36.
- R.Kurzrock. Cytokine deregulation in cancer. *Biomed Pharmacother* 2001; 55:543-7.
- Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, Mu-Hong C. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014 Sep;166:187-92.
- Ritter PS, Kretschmer K, Pfennig A, Soltmann B. Disturbed sleep in bipolar disorder is related to an elevation of IL-6 in peripheral monocytes. *Med Hypotheses*. 2013 Dec;81(6):1031-3.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012 Aug;139(3):230-9.
- Berk M, Wade AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 1997;43:529-534.
- Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)* 2009 6 (11), 18-22.
- Stertz L, Magalhaes PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr. Opin. Psychiatry* 2013 26 (1), 19-26.
- Hirst WD, Price GW, Rattray M, Wilkin GP. Serotonin transporters in adult rat brain astrocytes revealed by [3H]5-HT uptake into glial plasmalemmal vesicles. *Neurochem Int* 1998 33(1):11-22.
- Kubota N, Kiuchi Y, Nemoto M, Oyamada H, Ohno M, Funahashi H, Shioda S, Oguchi K. Regulation of serotonin transporter gene expression in human glial cells by growth factors. *Eur J Pharmacol* 2001 417(1-2):69-76.
- Malynn S, Campos-Torres A, Moynagh P, Haase J. The pro-inflammatory cytokine TNF-α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochem Res*. 2013 Apr;38(4):694-704.
- Olajossy M. : Neuroimmunologia a schizofrenia. IV Lubelskie Spotkania Naukowe, Lublin, 1995, 76-79
- Olajossy M, Książek A, Kozioł M, Spasiewicz D.: Interleukina 2 oraz interleukina 6 w schizofrenii przewlekłej. V Lubelskie Spotkania Naukowe, Lublin, 1996, 306-309.

Correspondence address

Łukasz Zadka
Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
ul. Głuska 1 20-439 Lublin
tel.: 81 744 09 67