

Znaczenie i perspektywy stosowania leków przeciwdepresyjnych w adjuwantowej terapii glejaka

STRESZCZENIE

Glejaki (GBM) to złośliwy i najbardziej agresywny nowotwór mózgu. Dotychczasowe standardy leczenia jak i postęp, który dokonał się na przestrzeni kilkunastu lat w metodach obrazowania i technikach operacyjnych glejaka, nie wpłynął jednak na wydłużenie życia pacjentów (mediana wynosi około 15 m-cy). Sytuacji tej nie zmieniło również poznanie unikalnych zmian na poziomie molekularnym guza ani perspektywa terapii genowej z którą wiązano ogromne nadzieje. Niepowodzenia te zrodziły pilną potrzebę poszukiwania nowych strategii terapeutycznych. Ponieważ w ostatnich latach obserwuje się zainteresowanie poszukiwaniem nowych zastosowań leków poza ich wskazaniem głównym (tzw. *drug repositioning*), uzupełnienie podstawowej terapii glejaka o leki przeciwdepresyjne, może być przykładem takiej strategii. Leki te, poza działaniem przeciwdepresyjnym, wykorzystywane są między innymi w terapii bólu neuropatycznego, lęku, zaburzeń rytmu dobowego i łaknienia. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują również na ich potencjalne właściwości przeciwnowotworowe.

WPROWADZENIE

GBM jest guzem wywodzącym się z tkanki glejowej, charakteryzującym się wysoką inwazyjnością, heterogennością, szybkim tempem wzrostu, naciekaniem okolicznych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i wznową [1]. Choć etiologia GBM nie jest wciąż poznana, wymienia się obecnie kilka czynników odgrywających potencjalną rolę w inicjacji kancerogenezy tego guza. U części pacjentów GBM może rozwijać się jako: następstwo guzów o mniejszej złośliwości, wtórnie – w następstwie radioterapii litych nowotworów głowy i szyi, lub w przebiegu chorób rozrostowych (np. u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną). Glejaki były również opisywane u chorych, u których w rodzinie notowano zachorowanie na ten typ nowotworu (dwukrotne zwiększenie szansy wystąpienia GBM w takim przypadku) oraz u pacjentów z niektórymi zespołami genetycznymi, z którymi związane jest zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory – np. takimi jak: zespół Cowden, zespół Turcota, zespół Lyncha, zespół Li-Fraumeni oraz nerwiakowłókniakowatość typu I, a także zespół Burkitta. Inna teoria głosi natomiast, że GBM powstaje w wyniku zaburzeń metabolizmu komórek glejowych co otwiera nową, interesującą drogę w badaniach nad GBM [2,3].

Brak możliwości leczenia radykalnego GBM inspiruje wiele ośrodków badawczych na całym świecie do poszukiwania nowych celów terapeutycznych oraz terapii adjuwantowych (uzupełniających), wspierających działanie przeciwnowotworowe leczenia pierwszoliniowego na które składa się: resekcja chirurgiczna oraz radio-chemioterapia (skojarzona metoda leczenia obejmująca radioterapię i chemioterapię z zastosowaniem temozolomidu – TMZ). Ponieważ sam przebieg choroby jak powikłania terapii podstawowej generują zaburzenia depresyjne i szereg objawów neurologicznych, schemat terapii u pacjentów z GBM często uzupełniany jest o leki przeciwdepresyjne. Jak pokazują badania eksperymentalne, ich znaczenie dla procesu nowotworowego nie jest obojętne. W wielu modelach *in vitro* jak i *in vivo* przedstawiono obiecujące, przeciwnowotworowe efekty leków przeciwdepresyjnych na komórki raka: jelita, jajnika, piersi, trzustki, płuc i wątroby [4]. Wpływ tej grupy leków na guzy mózgu w tym GBM (inicjację, przebieg, progresję czy wznowę) nie jest jednak dobrze poznany.

OBJAWY I ROZPOZNANIE GLEJAKA

Początkowy obraz kliniczny pacjentów z GBM jest często niespecyficzny. Guz może rozwijać się dłuższy czas nie dając objawów co sprawia, że zwykle wykrywany jest w zaawansowanej postaci choroby i w momencie naciekania okolicznych tkanek [5]. Wywołuje wówczas wiele objawów neurologicznych, które dopiero na tym etapie skłaniają chorych do podjęcia konsultacji lekarskiej.

mgr Agata Grabowska¹,

dr hab. n med. Anna Bielecka-Wajdman²✉

¹Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach

²Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

https://doi.org/10.18388/pb.2017_602

✉ autor korespondujący: abielecka-wajdman@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: glejak, repozycjonowanie leków, leki przeciwdepresyjne w adjuwantowej terapii glejaka, nowe cele terapeutyczne w terapii glejaka

Wykaz skrótów: GBM – glejak (łac. *glioblastoma multiforme*); HIF – czynnik indukowany hipoksją (ang. *hypoxia-inducible factor 1*); MAO – monoaminoooksydaza (ang. *monoamine oxidase*); MAOI – inhibitory monoaminoooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitors*); MGMT – metylotransferaza metyloguaniny (ang. *O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase*); NSCs – neuronalne komórki macierzyste (ang. *neural stem cells*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*); SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*); TCA – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*); TMZ – temozolomid; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (ang. *vascular endothelial growth factor*)

Inna grupa pacjentów dowiaduje się o swojej chorobie w wyniku sytuacji nagłych, wymagających interwencji służb ratunkowych (omdlenie, atak padaczki, utrata przytomności). Obraz kliniczny pacjentów z GBM może się znacznie różnić w zależności od wielkości i lokalizacji guza oraz obszaru struktur anatomicznych zajętych przez nowotwór [6]. Wśród objawów klinicznych wyszczególnia się objawy: ogólne, motoryczne, sensoryczne otoneurologiczne, neuropsychologiczne [7].

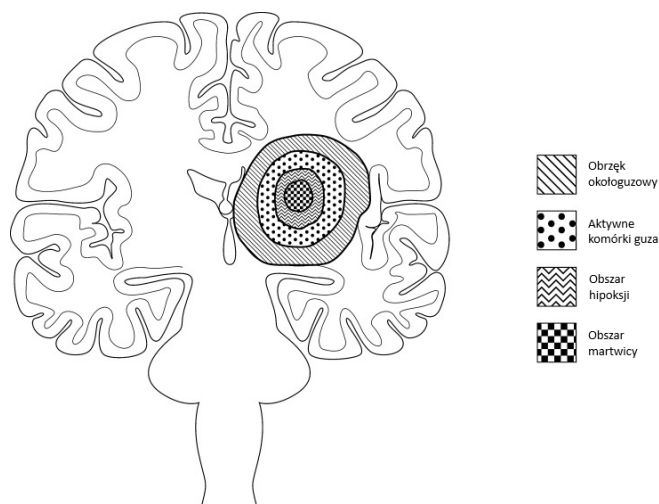
Lokalizacja guza w płacie czołowych indukuje u chorych: zaburzenia zachowania, natomiast w płatach skroniowych, potylicznych lub ciemieniowych – zaburzenia widzenia. Zaburzenia czucia z kolei towarzyszą lokalizacji guza w obszarze ciemieniowym. Guz może rozwijać się także w mózdzku, co sprawia, że pojawiają się u pacjenta problemy z równowagą, oczopląs oraz drżenia mięśniowe. Ponadto, u pacjentów często obserwuje się: ogniskowe lub postępujące deficyty neurologiczne, dysfunkcje poznawcze, wymioty, padaczkę, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe oraz bóle głowy. Dolegliwości bólowe mogą mieć charakter napięciowy lub migrenowy i determinowane są przez lokalizację guza, jego wielkość i dynamikę wzrostu [8].

Do kategorii objawów motorycznych i sensorycznych zalicza się: ataksje, deficyty mowy, osłabienie, zaburzenia widzenia, zmiany czucia. Objawy otoneurologiczne pojawiają się stosunkowo rzadko i zaliczane są do nich spontaniczne zawroty głowy oraz zawroty spowodowane czynnikami zewnętrznymi (ang. *dizziness and vertigo*). Oprócz tego występuje liczna grupa objawów neuropsychologicznych, wśród których można wymienić: depresję, deficyty poznawcze, lęk, bezsenność, zaburzenia świadomości, nagłe zmiany zachowania oraz osłabienie koncentracji [9].

BIOLOGIA GUZA

Chociaż GBM jest jednym z najbardziej unaczynionych guzów, mikrokrażenie w jego kompartmentach jest silnie zaburzone, co prowadzi do ograniczonej dyfuzji tlenu [10]. Hipoksja powstająca w sąsiedztwie nieprawidłowych naczyń krwionośnych stymuluje nie tylko powstawanie nowych naczyń i inwazyjność komórek nowotworowych, ale także inne procesy kompensujące brak tlenu, takie jak zaburzenia metaboliczne, przeprogramowanie komórek nowotworowych, immunosupresję, rekrutację komórek stanu zapalnego czy proliferację [11] (Ryc. 1). Ze względu na szybki wzrost, glejaki wymagają ciągłej neowaskularyzacji i uwalniania czynników proangiogennych (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) oraz interleukiny 8 (IL-8) [12]. Tworzy to tym samym patologiczną sieć naczyniową, która pełni jednocześnie kilka funkcji, związanych ze stymulowaniem wzrostu guza, dostarczaniem tlenu i składników odżywczych, modulowaniem odpowiedzi immunologicznej, wspomaganiem rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych czy też w konsekwencji prowadzącą do hiperplazji naczyniowej (rozrostu naczyń) [13].

Glejaki kreuje zatem specyficzne dla siebie środowisko modulowane warunkami hipoksji. Stężenie tlenu w guzach mózgu może spadać nawet do 0%, a średnie stężenie tlenu



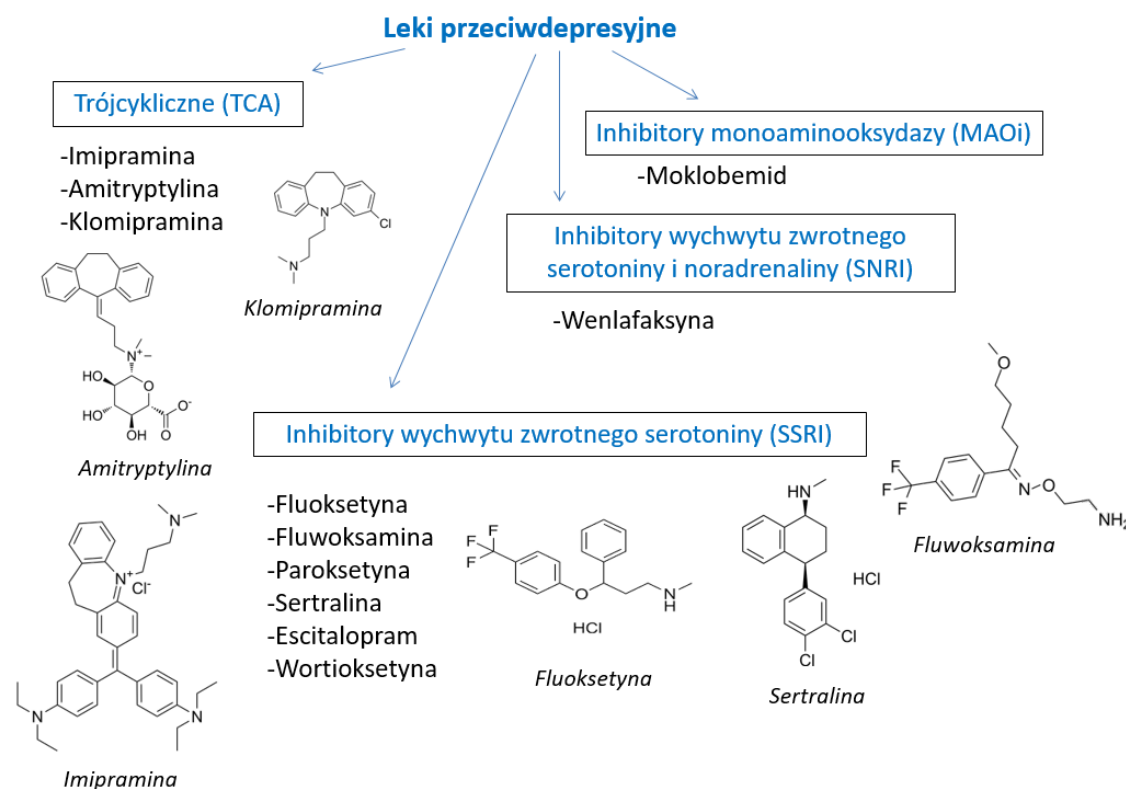
Rycina 1. Obszary hipoksji guza.

w GBM wynosi około 3% [14]. Niedotlenienie to powoduje niedostateczną podaż składników odżywczych, jest fundamentalnym czynnikiem napędzającym wzrost guza, a także czynnikiem regulującym ekspresję genów progresji nowotworowej. Ma także wpływ na chemio-radiooporność, angiogenezę, waskulogenezę, inwazyjność, przerzuty, oporność względem apoptozy, metabolizm i niestabilność genetyczną. Duże zdolności adaptacyjne komórek nowotworowych glejaka do hipoksji zmniejszają skuteczność terapii przeciwnowotworowej, z uwagi na utrudnienia w penetracji leków w obszarach niedotlenionych, dlatego wciąż poszukiwane są nowe metody poprawiające skuteczność leczenia. Problem „obejścia” hipoksji w glejakach lub jej zmniejszenie stanowi zatem ważny cel terapeutyczny [15].

SKUTKI UBOCZNE TERAPII GBM I OBJAWY PROGRESJI CHOROBY

Problemy terapeutyczne GBM są wielopoziomowe i stanowią jednocześnie wyzwanie dla konstruowania przyszłych terapii. Dotyczą one: braku możliwości całkowitej resekcji neurochirurgicznej, silnej heterogenności genetycznej, zaburzeń w przepuszczalności bariery krew mózg i specyficznego mikrośrodowiska objętego hipoksją [16]. Czynniki te powodują, że około 90% glejaków nawraca w ciągu kolejnych 2 lat, 70% pacjentów doświadcza progresji choroby w ciągu jednego roku od diagnozy, a mniej niż 5% pacjentów przeżywa pięć lat po diagnozie. Często obserwowane przy nawrocie GBM objawy to: napady padaczkowe, zaburzenia mowy i zaburzenia ruchowe [17].

Ugruntowany od lat obecny schemat terapeutyczny przedłuża w niewielkim stopniu życie pacjentów (w porównaniu do grupy nieleczonej) indukując liczne skutki uboczne. Najczęstszym działaniem niepożądanym TMZ są powikłania hematologiczne (niedokrwistość aplastyczna oraz małopłytkowość). Niehematologiczne działania toksyczne TMZ są mniej powszechne i obejmują: nudności, anoreksję, zmęczenie, zapalenie płuc i hepatotoksyczność w tym cholestatyczne zapalenie wątroby [18,19].



Rycina 2. Podział leków przeciwdepresyjnych.

Radioterapia klasyczna poza oddziaływaniem na tkanki zmienione nowotworowo, wpływa również na prawidłowe tkanki okalające guza, co indukuje uszkodzenia DNA, a w efekcie przyspieszone procesy starzenia komórkowego i wydzielanie czynników SASP (ang. *senescence-associated secretory phenotype*, SASP), czyli: cytokin, proteaz, czynników wzrostu i innych związków wykazujących działanie auto/parakryne. Czynniki SASP w napromieniowanym mikrośrodkowisku guza napędzają z kolei wzrost komórek glejaka poprzez aktywację RTK (ang. *receptor tyrosine kinase*), podkreślając potencjalną użyteczność adiuwantowej terapii w zapobieganiu nawrotom GBM po radioterapii. U pacjentów, radioterapia powoduje działania niepożądane o charakterze osłabienia, zaburzeń łaknienia, bólów głowy, nudności i zaburzeń depresyjnych [20,21].

Z uwagi na ograniczone możliwości leczenia GBM, skutki uboczne standardowej terapii i poprawę komfortu życia pacjentów, ważne miejsce w terapii zajmuje leczenie adiuwantowe. W świetle aktualnych doniesień, wpływ leków adiuwantowych na komórki glejaka i interakcje z temozolomidem mogą wyznaczać nowy trend w walce z tym wysoce złośliwym nowotworem [22].

GLEJAK A DEPRESJA

Progresja choroby u pacjentów z glejakiem indukuje objawy neurologiczne (incydenty padaczkowe, bóle głowy, wymioty, zaburzenia równowagi) i psychiczne o charakterze zaburzeń depresyjnych, lękowych, nastroju, depresyjnych, rytmu dobowego, łaknienia czy snu [23]. Wpływa to nie tylko na pogorszenie jakości życia pacjentów, ale i na

współpracę z lekarzem prowadzącym, chęć kontynuowania leczenia czy promowanie postępu choroby. Badania wskazują, iż objawy odpowiadające depresji mogą obejmować od 30 do nawet ponad 90% przypadków pacjentów z GBM i wykazano jednocześnie, że depresja u chorych z GBM ma zdecydowanie gorszy przebieg, w porównaniu do innych pacjentów onkologicznych [24].

Lokalizacja GBM w OUN ma kluczowe znaczenie dla pogorszenia funkcji neuropsychicznych, wywołując objawy specyficzne dla struktury OUN (na przykład pacjenci z glejakiem zlokalizowanym w płacie skroniowym wykazywali silne zaburzenia nastroju i rozwój depresji) [25]. Dodatkowo u niektórych pacjentów symptomy GBM mogą być dość ograniczone, bez widocznych objawów zmian wewnętrzczaskowych, a depresja może być jedynym objawem, z jakim zgłaszają się pacjenci z GBM. Często również depresja oporna na leczenie jest spowodowana wcześniej niezidentyfikowanym GBM. Stan ten wymaga wdrożenia leków przeciwdepresyjnych, które oprócz wpływu na poprawę nastroju mają również działanie przeciwbólowe, przeciwłękowe, prokognitywne (poprawiające funkcje poznawcze) i regulujące procesy snu i czuwania [26]. Nie jest jednak jasny wpływ tych leków na proces kancerogenezy GBM i interakcje z lekami cytotoksycznymi.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH I UZASADNIENIE ICH STOSOWANIA W GBM

Leki przeciwdepresyjne dzielą się na 4 główne grupy klasyfikując je według ich budowy chemicznej i wpływu na

neuroprzekazniki: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*, TCA), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI) oraz inhibitory monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) [27] (Ryc. 2). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są stosowane w leczeniu dużych epizodów depresyjnych, w celu kontrolowania przewlekłego i neuropatycznego bólu, terapii migreny, anoreksji, zaburzeń lękowych i zaburzeń rytmu dobowego. TCA, takie jak amitryptylina, imipramina, kломipramina, działają przede wszystkim poprzez zapobieganie wychwyty zwrotnego norepinefryny i serotoniny w zakończeniach presynaptycznych. Działanie przeciwdepresyjne TCA jest dobrze udowodnione, jednak ich wpływ na proces kancerogenezy jest wciąż na etapie badań. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny są „złotym standardem” leczenia depresji. SSRI mogą zwiększać stężenie serotoniny w przestrzeniach synaptycznych, a także pobudzać neurony postsynaptyczne. W związku z tym są one najczęściej stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych i poznawczych (sertralina, citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina i paroksetyna) [28]. Pojedyncze badania pokazały, że SSRI, podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, wykazują działanie immunomodulujące polegające na przywracaniu równowagi cytokin pro- i przeciwzapalnych w komórkach glejowych (eksponowanych na działanie lipopolisacharydu – LPS) oraz mogą hamować złośliwe cechy komórek nowotworowych w różnych modelach eksperymentalnych [29].

Efekt przeciwnowotworowy pozostałych dwóch grup leków stosowanych w terapii depresji (SNRI zalecanych w zapobieganiu nawrotom oraz MAOI obecnie rzadko już stosowanych) nie jest natomiast szeroko opisywany w literaturze.

Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych jako potencjalnych adjuwantów u chorych z glejakiem jest spójne z trendem zauważanym obecnie w badaniach eksperymentalnych, dotyczącym repozycjonowania, czyli nowego wykorzystania „starych” leków. Poszerzenie zakresu terapeutycznego preparatów leczniczych jest korzystne nie tylko ze względów ekonomicznych (profil toksyczności leku jest już dobrze poznany, nie wymaga badań klinicznych koniecznych do wprowadzenia do obrotu tak jak nowe substancje) ale może również wiązać się z optymalizacją terapii, szczególnie u pacjentów podlegających polifarmakoterapii [30]. Pomimo wielokierunkowego działania leków przeciwdepresyjnych i ich nie odkrytych do końca jeszcze mechanizmów względem komórek nowotworowych, leki te wpływają przede wszystkim na modulowanie funkcji komórek glejowych (mikroglej i astrocyty). W jaki sposób oddziałują na komórki wchodzące w skład masy guza jak i komórki tworzące jego mikrośrodowisko pozostaje niewiadomą [31]. Dane literaturowe pokazują również, że etiologia depresji jest ściśle związana z zaburzeniami w obrębie komórek mikrogleju [32].

Mikroglej, w odpowiedzi na cechy neuroinflamacji (złożonego procesu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego) uwalnia cytokiny i inne produkty metaboliczne, przez co może modulować funkcję neuronów i astrocytów co pośrednio przekłada się na regulację nastroju.

Innym zagadnieniem istotnym dla mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych jest ich wpływ na sygnalizację glutaminergiczną i związana z nią patofizjologia depresji. Dodatkowo, na powierzchni komórek GBM (wśród wielu typu receptorów) stwierdzono także receptory dla serotoniny, zatem wpływ leków przeciwdepresyjnych na neurotransmisję w mózgu pacjentów z glejakiem, może wyznaczać nowy kierunek badań w poszukiwaniu przyszłych celów terapeutycznych w tej grupie chorych [33].

WPŁYW LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH NA KOMÓRKI GLEJAKA – BADANIA EKSPERYMENTALNE

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na mechanizmy indukowane przez nowotwór jest przedmiotem badań od kilkunastu lat. Z uwagi jednak na złożone interakcje molekularne, brak ujednoliconego modelu eksperymentalnego i dawek leków, wyniki badań w tym zakresie są często sprzeczne.

W przeglądzie badań eksperymentalnych z 1995 roku Steingart i Cotterchio wykazali, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nasilają progresję nowotworową, podczas gdy selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny wykazują działanie przeciwnowotworowe w przypadku GBM oraz działanie zarówno przeciwnowotworowe jak i pronowotworowe w przypadku nowotworów zlokalizowanych poza OUN [34].

BADANIA PRZEDKLINICZNE

BADANIA *IN VITRO*

W modelach eksperymentalnych *in vitro* wykazano dotąd wielokierunkowy, przeciwnowotworowy wpływ leków przeciwdepresyjnych na komórki GBM (Tab. 1).

Imipramina i amitryptylina (TCA) w badaniach na linii komórkowej T98G w modelu sferoidalnym wyciszały złośliwy fenotyp GBM poprzez zmniejszenie ekspresji markerów charakterystycznych dla macierzystych komórek nowotworowych (CD44, Ki67, Nestin, SOX1, SOX2), ponadto hamowały aktywację podjednostki p65 czynnika transkrypcyjnego NF-kappa B, odwracały częściowo nieprawidłowe parametry mitochondrialne (obrzęk), hamowały uwalnianie mleczanu do medium hodowlanego, ingerowały w system ROS (reaktywnych form tlenu) i wywierały efekt cytotoksyczny poprzez indukcję autofagii. Wykazano również, że obserwowane działanie leków przeciwdepresyjnych względem komórek GBM jest determinowane warunkami tlenowymi w jakich hodowane są komórki, co sugeruje, że zmienne osobniczo stężenie tlenu w guzie u pacjentów może mieć istotny wpływ na działanie tych leków względem złośliwych cech GBM [35-37].

Tabela 1. Działanie przeciwnowotworowe leków przeciwdepresyjnych na komórki glejaka w badaniach eksperymentalnych *in vitro*.

Lek	Działanie	Piśmiennictwo
Imipramina Amitryptylina	– hamowanie żywotności, indukcja autofagii – zmniejszenie ekspresji markerów charakterystycznych dla komórek macierzystych: (CD44, Ki67, Nestin, SOX1, SOX2) – hamowanie aktywacji podjednostki p65 czynnika transkrypcyjnego NF-kappa B – zmniejszenie obrzęku mitochondriów – hamowanie żywotności, indukcja autofagii – ingerowanie w system ROS	[35-37]
Klomipramina	– hamowanie żywotności – aktywacja apoptozy – zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M – obniżenie poziomu komórkowego ATP – depolaryzacja mitochondrialnego potencjału transbłonowego – uwolnienie cytochromu c z mitochondriów	[38-39]
Sertralina	– hamowanie żywotności i proliferacji – hamowanie transkrypcji białka TCTP	[40]
Fluoksetyna	– działanie proapoptotyczne – zmniejszenie aktywacji czynnika jądrowego NF-kappa B – wzrostu przezbłonowego napływu jonów Ca^{2+}	[41-42]
Fluwoksamina	– działanie proapoptotyczne – osłabienie tworzenia lamellipodiów – hamowanie proliferacji	[43-44]
Paroksetyna	– hamowanie żywotności – działanie proapoptotyczne	[45-46]
Wortiooksetyna	– zmniejszenie wzrostu guza – zmniejszenie inwazyjności – zmniejszenie klonogenności – zwiększenie wrażliwości na TMZ	[47]

Klomipramina z kolei (pochodna imipraminy), w innym badaniu zmniejszała żywotność komórek glejaka w sposób zależny od czasu i dawki oraz obniżała poziom komórkowego ATP, depolaryzację mitochondrialnego potencjału transbłonowego, uwolnienie cytochromu C z mitochondriów a także aktywowanie szlaku apoptozy oraz zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M [38]. Interesujące wydaje się z kolei, że TCA w przeciwieństwie do temozolomidu wykazywały zdolność stymulowania aktywności mitochondrialnej w prawidłowych astrocytach, co może sugerować potencjalną rolę imipraminy i amitryptyliny jako modulatorów metabolizmu komórkowego w przywracaniu prawidłowej funkcji mitochondriów komórek nowotworowych [39].

Sertralina (SSRI), w pięciu liniach komórkowych (U87MG, U343MG, U373MG, A172, T98G) hamowała żywotność, proliferację komórek glejaka oraz transkrypcję białka TCTP (ang. *translationally controlled tumor protein*), które sprzyja rozwojowi nowotworu oraz jego oporności na leczenie [40]. Fluoksetyna z kolei (SSRI), na ludzkich i szczurzych liniach GBM wywierała działanie cytotoksyczne poprzez indukowanie wczesnej apoptozy i zmniejszenie aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B – onkogenu kontrolującego ekspresję białek związanych z progresją nowotworu [41]. W linii U87 działanie proapoptotyczne fluoksetyna osiągała natomiast w wyniku wzrostu przezbłonowego napływu jonów Ca^{2+} , co wywołało wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i przesycenie mi-

tochondriów jonami Ca^{2+} , finalnie indukując apoptozę komórek GBM [42].

Fluwoksamina (SSRI) jako inhibitor polimeryzacji aktyny (SSRI) prezentowała w badaniach nieco inny mechanizm hamowania aktywności komórek GBM – w wyniku osłabienia tworzenia lamellipodiów (cytoszkieletowej aktyny) [43]. Kolejny przedstawiciel SSRI – escitalopram, w szczurzej linii C6 GBM wykazał działanie antyproliferacyjne poprzez inicjację procesu apoptozy oraz znacząco hamował proliferację i inwazję ludzkiej linii U87 [44].

W badaniu Levkovitz i in. oceniano z kolei wpływ leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI i TCA: paroksetyny, fluoksetyny, klomipraminy i imipraminy na szczurze komórki GBM linii C6. Wszystkie, poza imipraminą, wywoływały istotny spadek żywotności komórek guza [45]. Wyniki te zostały również potwierdzone w badaniu na ludzkich komórkach neuroblastomy (SHSY-5Y). Najsilniejszy efekt proapoptotyczny obserwowano w przypadku paroksetyny [46].

W najnowszych badaniach z 2024 roku dzięki wysoko-przepustowej identyfikacji 132 leków o działaniu przeciwpsychotycznym, uwaga badaczy [47] padła na wortiooksetynę – modulatora aktywności receptorów serotoninerгіcznych, inhibitora aktywności transportera serotoniny, antagonistę receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowego antagonistę receptora 5-HT_{1B} i agonistę receptora 5-HT_{1A}. Wortiooksetyna w badaniach *in vitro* w modelach 2D, 3D, liniach nowotwo-

Tabela 2. Działanie przeciwnowotworowe leków przeciwdepresyjnych na komórki glejaka w badaniach eksperymentalnych *in vivo*.

Lek	Działanie	Piśmiennictwo
Imipramina	– promowanie autofagii – hamowanie inwazji – zmniejszenie masy guza – wydłużenie przeżywalności zwierząt doświadczalnych – synergizm z inhibitorami VEGF	[48,49]
Fluoksetyna	– hamowanie wzrostu guza – zwiększenie wrażliwości na TMZ – hamowanie fosforylacji podjednostki p65 czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB	[50-52]
Fluwoksamina	– hamowanie inwazji komórek guza – wydłużenie czasu przeżycia zwierząt doświadczalnych	[53]
Paroksetyna	– działanie proapoptotyczne	[53]

rowych pochodzących od pacjentów i w modelach ortotopowych myszy wykazywała wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe względem komórek GBM (zmniejszała wzrost guza, inwazyjność, przeżycie klonogeniczne w liniach 2D i 3D), uwrażliwiając jednocześnie komórki guza na działanie temozolomidu. Podobnej skuteczności nie zaobserwowano z kolei w przypadku citalopramu, co wskazuje, że sama modulacja serotoniny nie zapewnia skuteczności przeciweglejakowej.

BADANIA *IN VIVO*

Wyniki eksperymentów na modelach zwierzęcych uzupełniają w szerszym aspekcie dotychczasową wiedzę dotyczącą wpływu leków przeciwdepresyjnych na komórki glejaka, uwzględniając złożoność środowiska organizmu (Tab. 2).

Wykazano dotąd promujące autofagię działanie imipraminy w mysim modelu glejaka oraz hamowanie inwazji i zmniejszenie masy guza w modelu szczurzym, po zastosowaniu imipramy umieszczonej w nanocząsteczkach liposomów (nano-IB). Lek ten wydłużył także przeżywalność u myszy z inokulowanym glejakiem o niskim stopniu złośliwości (GRLp53het, mediana przeżycia wynosiła 31 dni w porównaniu z 13 dniami w grupie kontrolnej), w wyniku hamowania szlaku ERK/NF-κB. U myszy z glejakiem o wysokim stopniu progresji (GRLp53fko), imipramina zmniejszała przeżywalność [48]. Ciekawe wyniki uzyskali również Chryplewicz [49] i współautorzy, którzy w mysim modelu glejaka wykazali, że dodanie imipraminy do terapii anty-VEGF (B20s, analog bevacizumabu) znacznie poprawiało odpowiedź przeciwnowotworową i normalizację naczyń krwionośnych.

Fluoksetyna z kolei, w badaniach *in vivo*, wykazywała silne właściwości hamujące rozwój komórek guza U87 u myszy Nu/Nu w stopniu porównywalnym do działania temozolomidu [50]. W mysim modelu heteroprzeszczepu komórek lini U138 Song i in. wykazali natomiast, że fluoksetyna w połączeniu z temozolomidem powodowała istotne zahamowanie wzrostu guza w porównaniu z monoterapią cytostatykiem [51]. Wyniki te pokazały, że fluoksetyna nasila indukowaną przez temozolomid supresję nowotworu *in vivo*. Ponadto, fluoksetyna zaburzała fosforylację NF-κB/p65 i zmniejszała ekspresję metylotransferazy MGMT [52].

W innym badaniu dotyczącym SSRI, udowodniono proapoptotyczny efekt paroksetyny w mysim modelu glejaka oraz hamowanie inwazji komórek przez fluwoksaminę co przyczyniło się do wydłużenia przeżywalności zwierząt z inokulowanymi komórkami glejaka ludzkiego [53].

BADANIA KLINICZNE

Wyniki badań klinicznych rzucają nowe światło na rolę leków przeciwdepresyjnych w progresji choroby u pacjentów z GBM. Analiza 7 retrospektywnych badań kohortowych obejmujących 5579 pacjentów wykazała, że SSRI nie wpływały w sposób istotny na przeżycie całkowite chorych z glejakiem (stopnie od I do IV stopnia), podczas gdy pozostałe grupy leków miały wpływ niekorzystny. W przypadku glejaków charakteryzujących się powolnym wzrostem, zastosowanie SSRI wiązało się z gorszymi wynikami przeżywalności [54]. Edström i wsp. na podstawie badań własnych opartych na rejestrze bazy danych Risk North obejmujących 1231 pacjentów z II, III i IV stopniem GBM pokazali, że zarówno SSRI jak i pozostałe grupy leków przeciwdepresyjnych wykazywały negatywny związek z przeżyciem u pacjentów, u których leki te włączono po resekcji guza [55]. Pozostaje pytanie czy na ostateczny efekt leków przeciwdepresyjnych na przeżycie pacjentów wpływ ma fakt, że leki te zostały włączone do terapii pacjentom z glejakiem z powodu depresji czy też innych dolegliwości? Pytanie to jednak na razie pozostaje bez odpowiedzi.

PODSUMOWANIE

Choć wpływ leków przeciwdepresyjnych na procesy biologiczne glejaka w modelach przedklinicznych jest obiecujący, ich jednoznaczna rola w progresji glejaka u pacjentów nie jest do końca poznana. Ponieważ leki te są często stosowane w onkologii, poznanie ich dodatkowych właściwości jest istotne dla optymalizacji terapii oraz wyznaczenia nowej drogi dla potencjalnej modulacji komórek glejaka za pomocą terapii adjuwantowej z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Niezbędne są zatem dalsze badania uwzględniające zarówno właściwy model eksperymentalny *in vitro* (uwzględniający warunki hipoksji, stężenie leków zbliżone do warunków klinicznych, interakcje z lekami wchodzącymi w skład terapii pierwszoliniowej), *in vivo* (w modelach zwierzęcych bez niedoborów odpornościowych)

jak i heterogenność pacjentów (choroby dodatkowe i moment włączenia leków przeciwdepresyjnych).

PIŚMIENNICTWO

- Louis DN, Perry A, Reifenger G, von Deimling A, Figarella-Branger A, Cavenee VK, Ohgaki K, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820
- Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, Raghunathan A, Theodosopoulos PV, Clarke JL (2015) Case-based review: Newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Pract* 2:106-121
- Gleason JF Jr, Case D, Rapp SR, IP E, Naughton M, Butler, McMullen M, Stieber V, Saconn P, Shaw EG (2007) Symptom clusters in patients with newly-diagnosed brain tumors. *J Support Oncol* 5(9):427-436
- Amson R, Karp JE, Telerman A (2013) Lessons from tumor reversion for cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 25(1):59-65
- Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, Colman H (2017) Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics* 14(2):284-297
- McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P (2021) Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ* 374:n1560
- Stoyanov GS, Dzhakov D, Ghenev P, Iliev B, Enchev Y, Tonchev AB (2018) Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment. *Med Oncol* 35(3):27
- Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz Sloan J, Barthel JP, Batchelor TT, Bindra R, Chang SM, Chiocca EA, Cloughesy TF, De Groot JF, Galanis E, Gilbert M, Chang SM, Hagi M, Horbinski C, Huang RY, Lassmann AB, Rhun E, Lim M, Mehta M, Mellinghoff I, Minniti G, Nathanson D, Platten M, Roth P, Sanson M, Tsang J, Wick W, Short S.C., Deimling AV, Reardon D, Schiff D, Zedeh G, van den Bent MJ (2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol* 22(8):1073-1113
- Seddighi A, Seddighi AS, Nikouei A, Ashrafi A, Nohesara SI (2015) Psychological aspects in brain tumor patients: a prospective study. *Hell J Nucl Med* 1:63-67
- Mahase S, Rattenni RN, Wesseling P, Leenders W, Baldotto C, Jain R, Zagzag D (2017) Hypoxia-Mediated Mechanisms Associated with Antiangiogenic Treatment Resistance in Glioblastomas. *Am J Pathol* 187(5):940-953.
- Szala S, Jarosz M, Smolarczyk R, Cichoń T (2012) "Błędne koła" glejaków: unaczynienie i inwazyjność. *Post Hig Med Dosw* 66:888-900
- Quail DF, Joyce JA (2017) The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell* 31:326-341
- Wilson WR, Hay MP (2011) Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 11:393-410
- Jensen RL, Mumert ML, Gillespie DL, Kinney AY, Schabel MC, Salzman KL (2014) Preoperative dynamic contrast-enhanced MRI correlates with molecular markers of hypoxia and vascularity in specific areas of intratumoral microenvironment and is predictive of patient outcome. *Neuro Oncol* 16(2):280-91
- Domènech M, Hernández A, Plaja A, Martínez-Balibrea E, Balaña C (2021) Hypoxia: The Cornerstone of Glioblastoma. *Int J Mol Sci* 22(22) 12608
- McDonald PC, Chafe SC, Dedhar S (2016) Overcoming Hypoxia-Mediated Tumor Progression: Combinatorial Approaches Targeting pH Regulation, Angiogenesis and Immune Dysfunction. *Front Cell Dev Biol* 4:27
- Aliferis C, Trafalis DT (2015) Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther* 152:63-82
- Syro LV, Rotondo F, Camargo M, Ortiz LD, Serna CA, Kovacs K (2018) Temozolomide and Pituitary Tumors: Current Understanding, Unresolved Issues, and Future Directions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:318
- Dixit S, Baker L, Walmsley V, Hingorani M (2012) Temozolomide-related idiosyncratic and other uncommon toxicities: a systematic review. *Anticancer Drugs* 23(10):1099-106
- Fletcher-Sananikone E, Kanji S, Tomimatsu N, Di Cristofaro LFM, Kolipara RK, Saha D, Floyd JR, Sung P, Hromas R, Burns TC, Kittler R, Habib AA, Mukherjee B, Burma S (2021) Elimination of Radiation-Induced Senescence in the Brain Tumor Microenvironment Attenuates Glioblastoma Recurrence. *Cancer Res* 81(23):5935-5947
- Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarra P, Belka C (2021) Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol* 16(1):36
- Cheema FA, Badr A, Iqbal J (2010) Glioblastoma multiforme presenting as treatment-resistant depression. *J Clin Neurosci* 22(1):123.E26
- Mugge L, Mansour TR, Crippen M, Alam Y, Schroeder J (2020) Depression and glioblastoma, complicated concomitant diseases: a systematic review of published literature. *Neurosurg Rev* 43(2):497-511
- Edelstein K, Coate L, Massey C, Jewitt NC, Mason WP, Devins GM (2016) Illness intrusiveness and subjective well-being in patients with glioblastoma. *J Neuro-Oncol* 126(1):127-135
- Moise D, Madhusoodanan S (2006) Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr* 11(1):28-31
- Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, Perini G, Maes M, Morris G, Kubera M, Kohler CA, Fernandes BS, Stubbs B, Pavlidis N, Carvalho AF (2017) Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treat Rev* 52:58-70
- Stahl SM (2010) Podstawy psychofarmakologii. Leki przeciwdepresyjne. Via Medica, Gdańsk
- Caudill JS, Brown PD, Cerhan JH, Rummans TA (2011) Selective serotonin reuptake inhibitors, glioblastoma multiforme, and impact on toxicities and overall survival: the mayo clinic experience. *Am J Clin Oncol* 34(4):385-387
- Szalach ŁP, Lisowska K, Cuda WJ (2019) The influence of antidepressants on the immune system. *Arch Immunol Ther Exp* 67(3):143-151
- Yadavalli S, Yenugonda VM, Kesari S (2019) Repurposed Drugs in Treating Glioblastoma Multiforme: Clinical Trials Update. *Cancer J* 25(2):139-146
- Jia X, Gao Z, Hu H (2021) Microglia in depression: current perspectives. *Sci China Life Sci* 64(6):911-925
- See AP, Parker JJ, Waziri A (2015) The role of regulatory T cells and microglia in glioblastoma-associated immunosuppression. *J Neurooncol* 123(3):405-412.
- Couran F, Maravat M, Chen W, Gosset D, Blot L, Hervouet-Coste N, Sarou-Kanian V, Morisset-Lope S, Morisset-Lope M (2022) Expression of the Human Serotonin 5-HT₇ Receptor Rescues Phenotype Profile and Restores Dysregulated Biomarkers in a Drosophila melanogaster Glioma Model. *Cells* 11:1281
- Steingart AB, Cotterchio M (1995) Do antidepressants cause, promote, or inhibit cancers? *J Clin Epidemiol* 48(11):1407-1412
- Bielecka-Wajdman AM, Ludyga T, Machnik G, Gołyszny M (2018) Tricyclic antidepressants modulate stressed mitochondria in glioblastoma multiforme cells. *Cancer Control* 25:1-9
- Bielecka-Wajdman AM, Lesiak M, Ludyga T, Sieroń A, Obuchowicz E (2017) Reversing glioma malignancy: a new look at the role of antidepressant drugs as adjuvant therapy for glioblastoma multiforme. *Cancer Chemother Pharmacol* 79(6):1249-1256
- Bielecka Wajdman AM and Obuchowicz E (2017) Antidepressant drugs can modify cytotoxic action of temozolomide. *Eur J Cancer Care* 26 (5). doi: 10.1111/ecc.12551
- Parker KA, Pilkington GJ (2006) Apoptosis of Human Malignant Glioma-Derived Cell Cultures Treated With Clomipramine Hydrochloride, As Detected by Annexin-V Assay. *RO* 40(2):87-93
- Hsu F-T, Chiang I, Wang W (2020) Induction of apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and suppression of ERK/NF-κB signaling participate in anti-glioblastoma of imipramine. *J Cell Mol Med* 24(7):3982-4000

40. Hisaoka K, Nishida A, Koda T, Miyata M, Zensho H, Morinobu S, Ohta M, Yamawaki S (2001) Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells. *J Neurochem* 79(1):25-34
41. Liu KH, Yang ST, Lin YK, Lin JW, Lee YH, Wang JY, Hu CJ, Lin EY, Chen SM, Then CK, Shen SC (2015) Fluoxetine, an antidepressant, suppresses glioblastoma by evoking AMPAR-mediated calcium-dependent apoptosis. *Oncotarget* 6(7):5088-101
42. Choi MR, Oh DH, Kim SH, Yang BH, Lee JS, Choi J, Jeon HS, Chai YG, Park YC (2011) Fluoxetine Up-Regulates Bcl-xL Expression in Rat C6 Glioma Cells. *Psychiatry Investig* 8(2):161-8
43. Hayashi K, Michiue H, Yamada H, Takata K, Nakayama H, Wei FY, Fujimura A, Tazawa H, Asai A, Ogo N, Miyachi H, Nishiki T, Tomizawa K, Takei K, Matsui H (2016) Fluvoxamine, an anti-depressant, inhibits human glioblastoma invasion by disrupting actin polymerization. *Sci Rep* 6:23372.
44. Dikmen M, Cantürk Z, Öztürk Y (2011) Escitalopram oxalate, a selective serotonin reuptake inhibitor, exhibits cytotoxic and apoptotic effects in glioma C6 cells. *Acta Neuropsychiatr* 23(4):173-8
45. Levkovitz Y, Gil-Ad I, Zeldich E, Dayag M, Weizman A (2005) Differential induction of apoptosis by antidepressants in glioma and neuroblastoma cell lines: evidence for p-c-Jun, cytochrome c, and caspase-3 involvement. *J Mol Neurosci* 27(1):29-42
46. Motafeghi F, Shahsavari R, Mortazavi P, Shokrzadeh M (2023) Anticancer effect of paroxetine and amitriptyline on HT29 and A549 cell lines. *Toxicol in vitro* 87:105532
47. Lee S, Weiss T, Bühler M, Mena J, Lottenbach J, Wegmann, Sun M, Bihl M, Augustynek B, Baumann S, Goetze, Drogen S, Pedrioli P, Penton D, Festl Y, Buck K, Zeitlberger A, Neidert M, Vasella F., Rushing E, Hediger M, Weller M., Snijder B (2024) High-throughput identification of repurposable neuroactive drugs with potent anti-glioblastoma activity. *Nat Med* 30(11): 3196-3208
48. Jeon SH, Kim SH, Kim Y, Kim YS, Lim Y, Lee YH, Shin SY (2011) The tricyclic antidepressant imipramine induces autophagic cell death in U-87MG glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 413(2):311-317
49. Chryplewicz A, Scotton J, Tichet A, Zomer A, Kseniya Shchors K, Joyce JA, Homicsko K, Hanahan D (2022) Cancer cell autophagy, reprogrammed macrophages, and remodeled vasculature in glioblastoma triggers tumor immunity. *Cancer Cell* 10:111-1127
50. Song T, Li H, Tian Z, Xu C, Liu J, Guo Y (2015) Disruption of NF-κB signaling by fluoxetine attenuates MGMT expression in glioma cells. *Oncotargets Ther* 8:2199-208
51. Ma J, Yang YR, Chen W, Chen MH, Wang H, Wang XD, Sun LL, Wang FZ, Wang DC (2016) Fluoxetine synergizes with temozolomide to induce the CHOP-dependent endoplasmic reticulum stress-related apoptosis pathway in glioma cells. *Oncol Rep* 36(2):676-84
52. Kao-Hui L, Shun-Tai Y, Yen-Kuang L, Jia-Wei L, Yi-Hsuan L, Jia-Yi W, Chaur-Jong H, En-Yuan L, Shu-Mei C, Chee-Kin T, Shing-Chuan S (2014) Fluoxetine, an antidepressant, suppresses glioblastoma by evoking AMPAR-mediated calcium-dependent apoptosis. *Oncotarget* 24:5088-5101
53. You F, Zhang C, Liu X, Ji D, Zhang T, Yu R, Gao S (2022) Drug repositioning: Using psychotropic drugs for the treatment of glioma. *Cancer Lett* 527 (28):140-149
54. Edström S, Numan Hellquist B, Sandström M, Anand Sadanandan S, Benny Björklom B (2023) Antidepressants and survival in glioma – A registry-based retrospective cohort study. *Neurooncol Pract* 11(2):125-131
55. Malmberg Ch, Hellquist BN, Sadanandan SA, Sandström M, Wu WY, Björklom B, Melin B, Sjöberg R (2024) Antidepressant drugs and risk of developing glioma: a national registry-based case-control study and a meta-analysis. *A J Epidemiol* 19:311

The importance and perspectives of antidepressant use in adjuvant therapy of glioma

Agata Grabowska¹, Anna Bielecka-Wajdman²✉

¹Doctoral School of the Medical University of Silesia in Katowice

²Department of Pharmacology, Medical University of Silesia, Katowice

✉corresponding author: abielecka-wajdman@sum.edu.pl

Key words: glioblastoma, drug repositioning, antidepressant drugs in adjuvant glioma therapy, new targets in glioma treatment

SUMMARY

Glioblastoma (GBM) is a malignant and most aggressive brain tumor. However, the current treatment standards and the progress that has been made over the last years in imaging methods and surgical techniques for glioma have not resulted in the extension of patients' lives (the median is approximately 15 months). This situation has not been changed by the knowledge of unique changes at the molecular level of the tumor or the prospect of gene therapy, which has had great hopes. These failures have created an urgent need to search for new therapeutic strategies. Since in recent years there has been an interest in searching for new uses of drugs outside their main indication (so-called drug repositioning), supplementing the basic glioma therapy with antidepressants may be an example of such a strategy. These drugs, apart from their antidepressant properties, are used, among others, in the treatment of neuropathic pain, anxiety, circadian rhythm disorders and appetite. The results of experimental studies also indicate their potential anticancer properties.

