

Wybrane aspekty patogenezy depresji a mechanizmy przeciwdepresyjnego działania statyn

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Bożena Gabryel✉

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

https://doi.org/10.18388/pb.2017_606

✉ autor korespondujący: bgabryel@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: depresja, statyny, neurozapalenie, stres oksydacyjny, fragmentacja mitochondriów, szlak tPA-BDNF

Wykaz skrótów: BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; Drp1 (ang. *dynamain related protein 1*) – białko dynamino-podobne; Fis1 (ang. *mitochondrial fission protein 1*) – białko rozszczepienia mitochondriów 1; NOX (ang. *NADH oxidase*) – oksydaza NADPH; PAI-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*) – inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; RFT – reaktywne formy tlenu; HMGR (ang. *3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*) – reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A

STRESZCZENIE

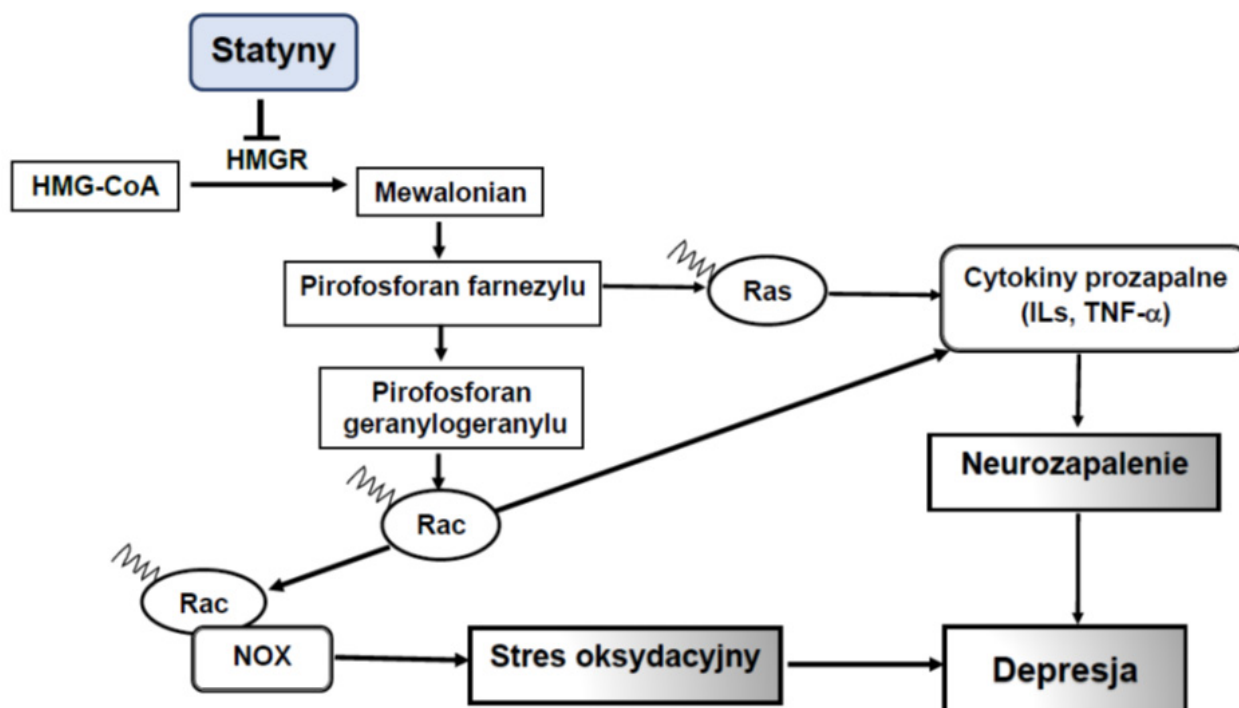
Pomiędzy występowaniem zaburzeń depresyjnych a chorobami sercowo-naczyniowymi istnieje dwukierunkowa zależność. Zarówno depresja może zwiększać ryzyko chorób układu krążenia, jak i pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi często cierpią na depresję. W artykule przedstawiono cztery wybrane mechanizmy patogenetyczne depresji: neurozapalenie, stres oksydacyjny, zaburzenia fragmentacji mitochondriów oraz szlak tkankowy aktywator plazminogenu (tPA)-neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF). Statyny wykazują zdolność do normalizacji tych procesów, a przez to mogą zapobiegać rozwojowi depresji oraz nasilać działanie leków antydepresyjnych. Konieczne są dalsze badania nad molekularnym podłożem przeciwdepresyjnego działania statyn, którego wyjaśnienie mogłoby pomóc w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych dotyczących zapobiegania i leczenia depresji powiązanej z chorobami układu krążenia.

WPROWADZENIE

Depresja jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych o charakterze przewlekłym lub nawracającym, którego głównymi objawami są: długotrwałe obniżenie nastroju, utrata zainteresowań i anhedonia, obniżenie napedu psychoruchowego, osłabienie koncentracji, zaniżona samoocena, zaburzenia snu, brak apetytu oraz myśli i zachowania suicydalne. Badania doświadczalne i kliniczne wskazują na istotne znaczenie dla wystąpienia objawów depresji doświadczeń o charakterze biologicznym (takich jak m.in. czynniki genetyczne, infekcje, nadaktywność ciała migdałowatego), emocjonalnym (traumatyczne przeżycia) i środowiskowym (stres, trudna sytuacja rodzinna, nieprawidłowy styl wychowania) [1,2]. Depresja może także nasilać choroby somatyczne, a nie rzadko objawy depresji u chorych leczonych somatycznie pozostają nierozpoznane i nieleczone.

Zaburzenie depresyjne częściej występuje u osób cierpiących na choroby sercowo-naczyniowe, tj. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków i niewydolność serca [3]. Przykładowo, depresja występuje od dwóch do trzech razy częściej u pacjentów z chorobą wieńcową niż w populacji ogólnej. Ponadto, depresja jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego epizodu wieńcowego oraz zachorowalności i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową [4].

Statyny są grupą leków hipolipemizujących powszechnie stosowaną w prewencji i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób metabolicznych oraz ich powikłań. Podstawowym mechanizmem molekularnym działania statyn jest kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMGR), który kontroluje pierwszy etap biosyntezy cholesterolu. Jednak statyny oprócz właściwości obniżających poziom lipidów wpływają także na układy neurobiologiczne i immunologiczne, które są powiązane z patofizjologią zaburzeń nastroju, w tym depresji [5]. Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że leczenie statynami wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia depresji u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi [6]. Jednak dokładny mechanizm leżący u podstaw działania tej grupy leków zmniejszającego ryzyko wystąpienia depresji nie został dokładnie poznany. Obecnie proponuje się, że ze względu na zdolność przenikania bariery krew-mózg statyny (zwłaszcza lipofilne, tj. simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna) mogą bezpośrednio osłabiać w mózgu niektóre procesy prowadzące do rozwoju depresji [7]. Celem pracy jest omówienie czterech wybranych aspektów patogenezy depresji takich jak neurozapalenie, stres oksydacyjny, zaburzenia fragmentacji mitochondriów i niedobór BDNF oraz połączenie ich z właściwościami antydepresyjnymi statyn.



Rycina 1. Schemat przeciwpalnego i antyoksydacyjnego działania statyn w depresji. Opracowano na podstawie [7]. HMG-CoA (ang. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) – 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzym A, HMGR (ang. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) – reduktaza 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzymu A, ILs (ang. Interleukins) – interleukiny, NOX (ang. NADH oxidase) – oksydaza NADPH, Rac – małe białko G z rodziny Rho, Ras – małe białko G z rodziny Ras, TNF- α (ang. Tumor Necrosis Factor- α) – czynnik martwicy nowotworu- α .

NEUROZAPALENIE

Istotną rolę w patomechanizmie depresji odgrywa proces zapalny toczący się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) określany jako „neurozapalenie” (in. neuroinflamacja). Aktywacja komórek odpornościowych takich jak mikroglej, astrocyty czy makrofagi w miąższu mózgu powoduje nadmierną produkcję cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-1 β (IL-1 β) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), wpływając tym samym na procesy proliferacji, gliogenezę, neurogenezę i apoptozę. W efekcie dochodzi do zaburzeń plastyczności synaptycznej i zachowań depresyjnych spowodowanych zmianami w syntezie, wychwycie zwrotnym i metabolizmie serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) oraz osłabieniem neuroprzekazywania monoaminergicznego [8].

W wielu badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano istotny związek pomiędzy wzrostem stężenia cytokin prozapalnych we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i mózgu, a nasileniem objawów depresyjnych. U zwierząt doświadczalnych, zarówno ośrodkowe jak i obwodowe podawanie cytokin prozapalnych powoduje zachowania depresyjne i zapalenie układu nerwowego. Stwierdzono, że cytokiny prozapalne zwiększają aktywność enzymu 2,3-dioksygenazy indoloaminy 1 (IDO). IDO katalizuje rozpad tryptofanu do kinureniny, która w utrzymującym się stanie zapalnym jest degradowana do neurotoksycznych metabolitów: kwasu chinolinowego, 3-hydroksokinureiny oraz N-metylo-D-asparaginy (NMDA). Ponadto, zmniejszenie dostępności wolnego tryptofanu do syntezy 5-HT wpływa na zaburzenie neurotransmisji serotonergicznej,

które jest podstawowym mechanizmem rozwoju depresji [9]. Także wzrost poziomu we krwi IL-1 β , przenikającej barierę krew-mózg powoduje zmniejszenie wychwytu zwrotnego 5-HT ze szczeliny synaptycznej. Aktywacja inflammasomu zawierającego kriopirynę (ang. nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor protein 3, NLRP3), zlokalizowanego w mikrogleju i astrocytach, stanowi podstawę dojrzewania i stymulacji IL-1 β oraz wyzwolenia kaskady reakcji zapalnych w OUN [10]. W depresji, również TNF- α zmniejsza biodostępność 5-HT na skutek pobudzenia jej wychwytu przez synaptosomy i nasilenia aktywności transportera serotoniny (ang. serotonin transporter, SERT) [11].

Dysfunkcja mikrogleju jest jedną z głównych przyczyn rozwoju psychopatologii określanych jako mikroglipatie, a w szczególności depresji. Przemawiają za tym wyniki badań wskazujące na związek pomiędzy ciężkością epizodu depresyjnego a aktywacją mikrogleju w różnych obszarach mózgu, tj. kora przedczołowa, przednia część kory obręczy czy hipokamp [12]. Częsteczki sygnałowe pochodzące z mikrogleju zaburzają funkcje fizjologiczne sąsiadujących komórek, w tym homeostazę mitochondrialną. Uszkodzone mitochondria uwalniane z aktywowanego mikrogleju do przestrzeni zewnątrzkomórkowej zawierające białka neurotoksyczne przyczyniają się do propagacji neurozapalenia na astrocyty, a następnie z astrocytów na neurony [13].

Spośród najważniejszych działań pleiotropowych statyn na mózg wymienia się ich silny efekt przeciwpalny. Zablokowanie przez statyny szlaku przemian mewalonianu zapobiega potranslacyjnej prenylacji białek Ras, co w konsekwencji osłabia wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) i zapobiega aktywacji komórek glejowych

(Ryc. 1) [7]. Istnieje kilka kierunków badawczych sugerujących, że statyny mogą zapobiegać nadmiernej i niekontrolowanej aktywacji mikrogleju, a w rezultacie zmniejszać skłonność do zaburzeń depresyjnych. Eksperymenty na ludzkich liniach komórkowych oraz hodowli komórek mikroglejowych izolowanych z kory mózgowej noworodków szczurów wykazały, że lowastatyna i atorwastatyna zmniejszają wydzielanie cytokin prozapalnych [14]. Stwierdzono również, że statyny osłabiają w mikrogleju ekspresję matriksyn (metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej), hamują syntazę endonadtlenku prostaglandyny-2 i powodują konwersję mikrogleju z fenotypu prozapalnego M1 do przeciwzapalnego M2 [15]. U szczurów, u których objawy przypominające depresję wywołano urazowym uszkodzeniem mózgu (ang. *traumatic brain injury*, TBI) po podaniu simwastatyny (20 mg/kg przez 3 dni, *i.p.*) stwierdzono zmniejszenie aktywacji mikrogleju i ekspresji TNF- α w polu CA3 hipokampa oraz redukcję zachowań depresyjnych [16]. Także w mysim modelu neurozapalenia wywołanego iniekcją lipopolisacharydu (LPS, 0,5 mg/kg, *i.p.*) obserwowano, że podanie atorwastatyny (1 lub 10 mg/kg/dobę przez 7 dni przed LPS, *p.o.*) wywiera efekt przeciwdepresyjny i zapobiega wzrostowi poziomu TNF- α w hipokampie i korze przedczołowej [17].

STRES OKSYDACYJNY

Stres oksydacyjny, czyli zaburzenie równowagi pomiędzy procesami oksydacyjnymi a antyoksydacyjnymi, powodowane nadprodukcją reaktywnych form tlenu (RFT), wpływa na wiele procesów biologicznych i fizjologicznych, w tym na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. RFT powstają głównie jako produkty uboczne metabolizmu komórkowego, zwłaszcza fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach. W warunkach fizjologicznych mechanizmy oksydacyjne równoważone są przez procesy antyoksydacyjne, a ich właściwa regulacja jest niezwykle istotna dla utrzymania prawidłowej hemostazy. Komórki posiadają dwa systemy obrony antyoksydacyjnej: enzymatyczny i nieenzymatyczny. Pierwszy z nich jest związany z aktywnością enzymów, tj. dysmutazy nadadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GPx), reduktazy glutationowej (GR) i S-transferazy glutationu (GSTPs). Natomiast do antyoksydantów nieenzymatycznych zalicza się m.in. glutation (GSH), witaminy (E, A i C), ubikwinon, kwas α -liponowy, tioredoksynę, czy też niektóre składniki mineralne (cynk, selen). Niewydolność tych układów prowadzi do nadmiernej produkcji RFT i rozwoju wielu chorób zależnych od stresu oksydacyjnego, w tym depresji [18].

W kilku eksperymentalnych modelach depresji, takich jak przewlekły stres unieruchomienia, przewlekły nieprzewidywalny łagodny stres i usunięcie opuszek węchowych, wykazano nasilenie stresu oksydacyjnego, któremu towarzyszył spadek mózgowego GSH oraz wzrost peroksydacji lipidów i poziomu tlenu azotu (NO) [19–21]. Dowody z badań klinicznych wskazują, że u chorych z depresją występuje podwyższony poziom markerów stresu oksydacyjnego, tj. F2-izoprostanów (F2-IzoP) i 8-hydrokso-2-deoksyguanozyny (8-OHdG) oraz bardzo niskie stężenie całkowite kwasów omega-3, wskazujące na oksydacyjne uszkodzenie błon erytrocytów [22,23]. W surowicy stwierdzono także

obniżony poziom witamin C i E, albumin oraz mniejszą aktywność SOD, GPx i GR. Wiadomo, że przyczyną depresji występującej w chorobach sercowo-naczyniowych może być uszkodzenie mózgu spowodowane stresem oksydacyjnym i obniżeniem poziomu mitochondrialnych enzymów przeciwutleniających (m.in. MnSOD) [22]. Ryzyko rozwoju depresji modulują także polimorfizmy genów kodujących białka enzymatyczne SOD, CAT, GPx oraz izoformy syntazy tlenu azotu (NOS1 i NOS2) [24].

Statyny wykazują właściwości antyoksydacyjne. Są one wynikiem zahamowania przez te leki prenylacji białka Rac (należącego do rodziny białek Rho), która jest niezbędna do aktywacji oksydazy NADPH (NOX) i produkcji dużych ilości RFT (Ryc. 1). Rola białka Rac polega na udziale w przemieszczaniu się cytozolowych podjednostek tego enzymu (p67^{phox}, p47^{phox} i p40^{phox}) do kompleksu NOX2/p22^{phox} zlokalizowanego w błonie komórkowej. W wyniku interakcji Rac ze składnikami kompleksu NOX dochodzi do jego stymulacji. Aktywna NOX przenosi elektron na tlen cząsteczkowy i powstaje anionorodnik ponadtlenkowy. Statyny blokując aktywność Rac skutecznie zapobiegają tworzeniu kompleksu NOX, co skutkuje istotnym zmniejszeniem produkcji RFT. Ponadto, statyny wpływają hamująco na peroksydację lipidów, redukują zawartość utlenionych lipoprotein o małej gęstości na skutek wzrostu aktywności SOD oraz nasilają syntezę GSH [6].

ZABURZENIA FRAGMENTACJI MITOCHONDRIOW

Mitochondria to organelle otoczone dwiema błonami (wewnętrzną i zewnętrzną), pełniące kluczową rolę w metabolizmie komórkowym. Błona wewnętrzna zawiera cztery duże kompleksy łańcucha oddechowego transportujące protony w poprzek błony w celu wytworzenia gradientu elektrochemicznego, który jest ostatecznie wykorzystywany przez syntazę ATP do wytworzenia ATP na drodze fosforylacji oksydacyjnej. Utrzymanie integralności funkcjonalnej i strukturalnej sieci mitochondrialnej determinuje równowagę między procesami fuzji i fragmentacji. Ogólnie określa się ją mianem dynamiki mitochondriów [25]. Fuzja mitochondriów przyczynia się do dystrybucji materiału genetycznego oraz utrzymania prawidłowo funkcjonującej sieci mitochondrialnej. Łączenie mitochondriów umożliwiają białka zewnętrznej błony mitochondrialnej, tj. mitofuzyny (Mfn 1 i 2) oraz białko błony wewnętrznej - Opa1 (ang. *Optic atrophy 1*). Natomiast fragmentacja (fizja, rozszczepienie) mitochondriów jest wysoce regulowanym procesem, w wyniku którego sieć mitochondrialna ulega podziałowi na mniejsze fragmenty. Proces ten jest niezbędny do kontroli jakości mitochondriów, ponieważ pozwala na usunięcie uszkodzonych lub dysfunkcyjnych mitochondriów na drodze mitofagii. Rozszczepienie mitochondriów odgrywa również kluczową rolę w metabolizmie energetycznym, sygnalizacji wapniowej i apoptozie [26]. W niniejszej pracy skupiono się na udziale fragmentacji mitochondriów w patomechanizmie depresji i potencjalnym wpływie statyn na ten proces.

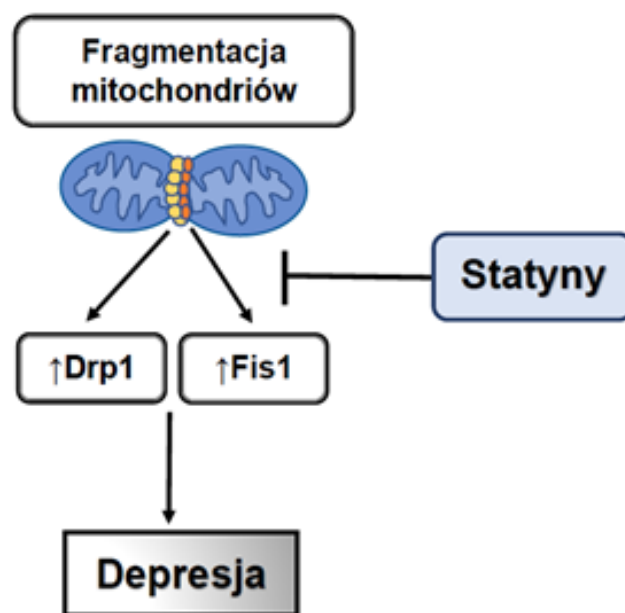
Głównym regulatorem fragmentacji mitochondriów jest białko dynamino-podobne (ang. *dynamamin related protein 1*, Drp1) o aktywności GTPazowej i zdolności do oligomery-

zacji. Drp1 ulega rekrutacji z cytoplazmy do miejsc podziału mitochondriów przez białka receptorowe i adaptorowe, tj. Mff (ang. *mitochondrial fission factor*), Fis 1 (ang. *mitochondrial fission protein 1*), MiD49 oraz MID 59 (ang. *mitochondrial dynamics proteins of 49/51 kDa*). Na zewnętrznej błonie mitochondrialnej Drp1 z udziałem białek adaptorowych (Fis1, MiD 49/51) tworzy spiralną polimerową strukturę, która zaciska się w wyniku hydrolizy GTP, ostatecznie dzieląc mitochondria [26].

Drp1 podlega różnym modyfikacjom postranslacyjnym, takim jak fosforylacja, ubikwitylacja, sumoilaacja czy S-nitrozylacja. Modyfikacje te odgrywają istotną rolę w regulacji poziomu fragmentacji mitochondriów. Przykładowo, fosforylacja Drp1 dotyczy głównie dwóch reszt serynowych: Ser616 oraz Ser637. Fosforylacja Drp1 na Ser616 przez kinazy CDK1 (ang. *cyclin dependent kinase 1*) i PKA (ang. *protein kinase A*) nasila fragmentację, ponieważ zwiększa wiązanie Drp1 do białek adaptorowych i jego aktywność GTPazową. Natomiast fosforylacja reszty Ser637 przez CaMK I (ang. *calcium/calmodulin-dependent protein kinase I*) może hamować translokację do mitochondriów i aktywność GTP-azową, inaktywując tym samym ten proces [27].

Fragmentacja mitochondriów jest związana ze wzrostem produkcji RFT, co prowadzi do stresu oksydacyjnego, uszkodzenia neuronów i przyczynia się do rozwoju depresji [28]. Mitochondria wytwarzają RFT jako produkt uboczny fosforylacji oksydacyjnej, która jest ściśle regulowana przez różne czynniki, w tym aktywność kompleksów łańcucha oddechowego i potencjał błony mitochondrialnej. Nadmierna fragmentacja mitochondriów może indukować zaburzenia struktury wewnętrznej błony mitochondrialnej i grzebieni mitochondrialnych, powodując w ten sposób deformacje w kompleksach łańcucha oddechowego zakłócających transfer elektronów i transport protonów. W rezultacie dochodzi do przecieku elektronów i protonów, zmniejszenia produkcji ATP, a nasilenia produkcji RFT. Dodatkowo, RFT na skutek aktywacji białka Drp1 prowadzą do dalszego rozszczepienia mitochondriów i stresu oksydacyjnego, tworząc w ten sposób pozytywną pętlę sprzężenia zwrotnego. Ponadto, dysregulacja fragmentacji mitochondriów powoduje upośledzenie mitofagii i akumulację uszkodzonych mitochondriów, co może następnie przyczynić się do uszkodzeń oksydacyjnych i neurozapalenia [28].

Zaburzenia fizji mitochondriów są zaangażowane w patogenezę zaburzeń depresyjnych [26]. Tabassum i wsp. [29] wykazali istotnie zwiększony poziom Drp1 w hipokampie w mysim modelu depresji wywołanej ekspozycją na nieprzewidywalny chroniczny łagodny stres. Także Deng i wsp. [30] obserwowali wzrost ekspresji Drp1 i Fis1 w hipokampach szczurów narażonych na stres separacji od matki (ang. *maternal separation*), a podanie antydepresantu odwracało ten efekt. Dlatego też nadmierna aktywacja Drp1 jest obecnie łączona z takimi szkodliwymi skutkami jak zmiany funkcjonalne, zaburzenia mikrośrodowiska i początek zachowań depresyjnych. Wykazano, że statyny (np. atorwastatyna) mogą zmniejszyć ekspresję oraz aktywność białek Drp1 i Fis1 co prowadzi do osłabienia procesu fizji mitochondriów (Ryc. 2) [31]. Zahamowanie fragmentacji niesie za sobą poprawę w funkcjonowaniu mitochondriów, pole-



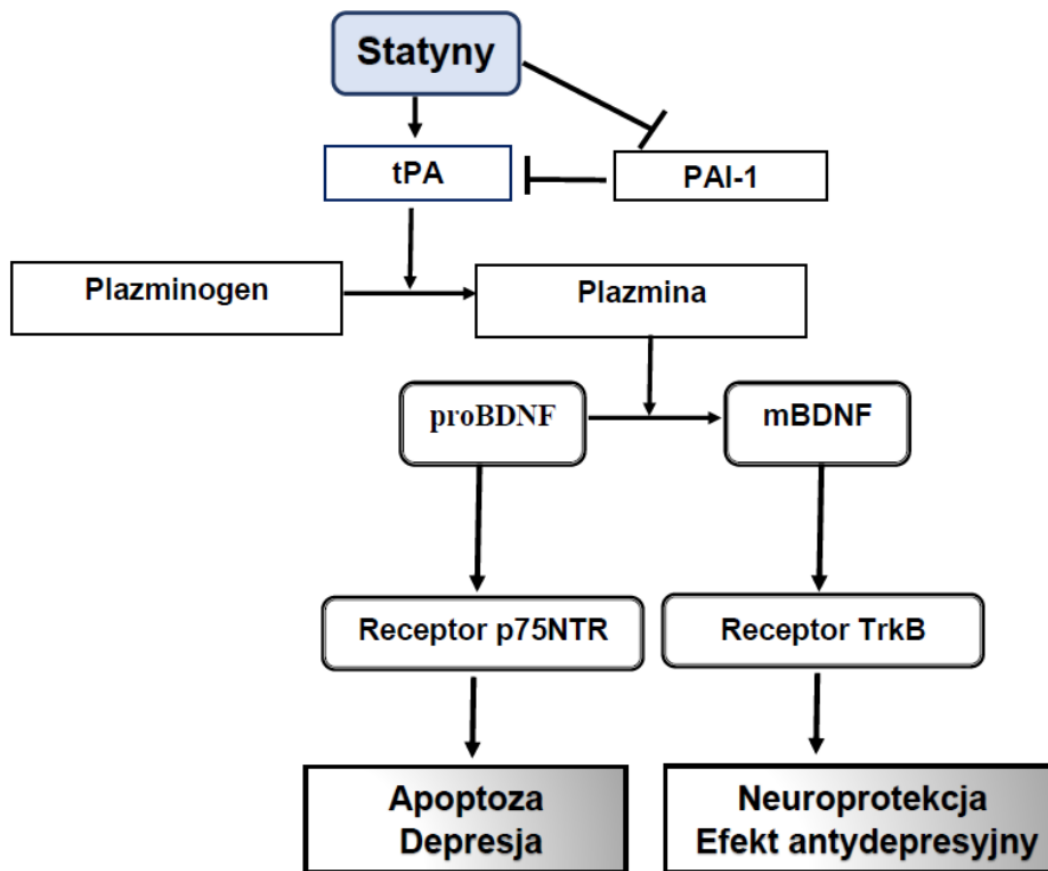
Rycina 2. Schemat hamującego wpływu statyn na proces fragmentacji mitochondriów w depresji. Drp1 (ang. *dynamain related protein 1*) – białko dynamino-podobne, Fis1 (ang. *mitochondrial fission protein 1*) – białko rozszczepienia mitochondriów 1.

gającą na zwiększonej produkcji ATP, redukcji stresu oksydacyjnego oraz zapobieganiu uszkodzeniom oksydacyjnym białek, lipidów i mtDNA, a w dalszym etapie obumieraniu neuronów [32].

SZLAK TPA-BDNF

Tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) jest enzymem proteolitycznym, który katalizuje proces przekształcenia nieaktywnego plazminogenu do aktywnej plazminy. Ta specyficzna proteaza serynowa występuje nie tylko we krwi, gdzie pełni rolę głównego aktywatora fibrynolizy, ale także w mózgu, wpływając pozytywnie na neuronalną aktywność synaptyczną. Oprócz komórek śródbłonna naczyniowego, tPA jest także wytwarzany w OUN przez neurony i mikroglej [33]. Mózgowy tPA bierze udział w procesach takich jak uczenie się i pamięć, reakcja na stres, neurodegeneracja i uzależnienia [34]. W mózgu występuje także inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Wykazano, że patogeneza depresji jest powiązana ze szlakiem tPA-neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, ang. *brain-derived neurotrophic factor*) [35]. U pacjentów z objawami depresji występuje obniżenie poziomu BDNF w mózgu i surowicy krwi, a jego poziom jest negatywnie skorelowany z ciężkością choroby. Obecnie sugeruje się, że połączenie tPA, BDNF, kinaza receptora tropomiozyny B (TrkB), proBDNF i receptor neurotrofinowy p75 (p75NTR), może stanowić panel biomarkerów depresji [33].

Początkowo BDNF jest syntetyzowany wewnątrzkomórkowo w postaci glikozylowanego białka prekursorowego proBDNF (~ 32 kDa), które jest kodowane przez gen *bdnf* zlokalizowany na chromosomie 11. Następnie proBDNF ulega konwersji do dojrzałego BDNF (mBDNF, ang. *mature BDNF*; ~14 kDa) przy udziale plazminy powstałej z nieaktywnego plazminogenu po wpływie tPA [35]. Funkcje



Rycina 3. Schemat pobudzającego wpływu statyn na szlak tPA-BDNF w depresji. Opracowano na podstawie [33]. tPA (ang. *tissue plasminogen activator*) – tkankowy aktywator plazminogenu, PAI-1 (ang. *Plasminogen Activator Inhibitor-1*) – inhibitor aktywatora plazminogenu-1, BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego, proBDNF (ang. *precursor form of BDNF*) – prekursorowa forma BDNF, mBDNF (ang. *mature form of BDNF*) – dojrzała forma BDNF, p75NTR (ang. *pan-neurotrophin receptor 75*) – receptor neurotrofinowy p75, TrkB (ang. *tropomyosin receptor kinase B*) – receptor kinazy tropomiozyny B.

BDNF zależą od jego formy (proBDNF lub mBDNF) i aktywacji dwóch funkcjonalnie różnych typów receptorów: p75NTR i TrkB. Receptor p75NTR charakteryzuje wysokie powinowactwo do proBDNF a niskie do mBDNF. Natomiast TrkB jest receptorem o wysokim powinowactwie do mBDNF. Stymulacja receptora p75NTR przez proBDNF prowadzi do apoptozy i uruchomienia procesów neurodegeneracyjnych na skutek wzrostu aktywności kinazy białka c-Jun (JNK) i czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Z kolei aktywacja TrkB przez mBDNF poprzez szybką aktywację kinazy 3-fosfatydilinozytolu (PI3K), kinaz aktywowanych mitogenami (MAP) i fosfolipazy C-γ (PLC-γ) wywołuje efekt antyapoptotyczny [36]. Ponieważ proBDNF i mBDNF wywołują przeciwstawne skutki biologiczne to obecnie przyjmuje się, że regulacja rozszczepiania proBDNF do mBDNF przez plazminę może być istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój i efektywność terapii zaburzeń depresyjnych [35].

W badaniach *in vitro* wykazano, że statyny (lowastatyna, atorwastatyna, simwastatyna) nasilają aktywność tPA i hamują PAI-1 [37]. Wzrost stosunku mBDNF/proBDNF w hipokampie wskazujący na nasiloną proteolizę proBDNF do mBDNF obserwowano również w badaniach na zwierzętach po podaniu atorwastatyny [38]. Postuluje się zatem, że statyny, poprzez aktywację szlaku tPA-plazmina, mogą intensyfikować konwersję proBDNF do mBDNF, wywierając w ten sposób efekt antydepresyjny (Ryc. 3) [6].

PODSUMOWANIE

Obecnie wiadomo, że zależność pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi a chorobami sercowo-naczyniowymi jest dwukierunkowa. Zarówno depresja może zwiększać ryzyko chorób układu krążenia, jak i u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Statyny, ze względu na właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne, poprzez hamowanie nadmiernej fragmentacji mitochondriów i aktywację szlaku tPA-BDNF, mogą zapobiegać rozwojowi depresji oraz nasilać działanie leków antydepresyjnych. Konieczne są jednak dalsze badania nad molekularnym podłożem przeciwdepresyjnego działania statyn, którego wyjaśnienie mogłoby pomóc w opracowaniu nowych podejść terapeutycznych dotyczących zapobiegania i leczenia depresji powiązanej z chorobami układu krążenia.

PIŚMIENICTWO

1. Slavich GM, Irwin MR (2014) From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 140: 774–815
2. Galecki P, Talarowska M (2018) Neurodevelopmental theory of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 80: 267–272
3. Tao SH, Ren XQ, Zhang LJ, Liu MY (2021) Association between common cardiovascular drugs and depression. *Chin Med J (Engl)* 134: 2656–2665
4. Carney RM, Freedland KE (2017) Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 14:145–155

5. De Giorgi R, De Crescenzo F, Rizzo Pesci N, Martens M, Howard W, Cowen PJ HC (2021) Statins for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 16: e0249409
6. Gutlapalli SD, Farhat H, Irfan H, Muthiah K, Pallipamu N, Taheri S, Thiagaraj SS, Shukla TS, Giva S, Penumetcha SS (2022) The Anti-Depressant Effects of Statins in Patients With Major Depression Post-Myocardial Infarction: An Updated Review 2022. *Cureus* 14: e32323
7. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S, Segatto M (2017) Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents? *Curr Neuroparmacol* 17: 59–83
8. Lee CH, Giuliani F (2019) The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol* 10: 1696
9. Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ (2020) Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci* 21: 1–22
10. Pan Y, Chen XY, Zhang QY, Kong LD (2014) Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain Behav Immun* 41: 90–100
11. Ma W, Shen D, Liu J, Pan J, Yu L, Shi W, Deng L, Zhu L, Yang F, Liu J, Cai W, Yang J, Luo Y, Cui H, Liu S (2016) Statin function as an anti-inflammation therapy for depression in patients with coronary artery disease by downregulating interleukin-1 β . *J Cardiovasc Pharmacol* 67: 129–135
12. Deng S-L, Chen J-G, Wang F (2020) Microglia: A Central Player in Depression. *Curr Med Sci* 40: 391–400
13. Joshi AU, Minhas PS, Liddelow SA, Haileselassie B, Andreasson KI, Dorn GW 2nd, Mochly-Rosen D (2019) Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration HHS Public Access. *Nat Neurosci* 22: 1635–1648
14. Bagheri H, Ghasemi F, Barreto GE, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A (2020) The effects of statins on microglial cells to protect against neurodegenerative disorders: A mechanistic review. *BioFactors* 46: 309–325
15. Muñoz Herrera OM, Zivkovic AM (2022) Microglia and Cholesterol Handling: Implications for Alzheimer's Disease. *Biomedicines* 10: 3105
16. Lim SW, Shiue YL, Liao JC, Wee HY, Wang CC, Chio CC, Chang CH, Hu CY, Kuo JR (2017) Simvastatin Therapy in the Acute Stage of Traumatic Brain Injury Attenuates Brain Trauma-Induced Depression-Like Behavior in Rats by Reducing Neuroinflammation in the Hippocampus. *Neurocrit Care* 26: 122–132
17. Taniguti EH, Ferreira YS, Stupp IJV, Fraga-Junior EB, Doneda DL, Lopes L, Rios-Santos F, Lima E, Buss ZS, Viola GG, Vandresen-Filho S (2019) Atorvastatin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in mice. *Brain Res Bull* 146: 279–286
18. Liu F, Bai Q, Tang W, Zhang S, Guo Y, Pan S, Ma X, Yang Y, Fan H (2024) Antioxidants in neuropsychiatric disorder prevention: neuroprotection, synaptic regulation, microglia modulation, and neurotrophic effects. *Front Neurosci* 18: 1505153
19. Yadav A, Mishra RK (2023) Sub-Chronic Restraint Stress Suppresses Sexual Potency and Erection Efficiency by Targeting the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis and the Nitric Oxide/Cyclic Guanosine Monophosphate/ Phosphodiesterase 5 α Pathway in Adult Rats. *Res Artic Neuroendocrinol* 113: 442–456
20. Wang Y-L, Wu H-R, Zhang S-S, Xiao HL, Yu J, Ma YY, Zhang YD, Liu Q (2021) Catalpol ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via oxidative stress-mediated NLRP3 inflammasome and neuroinflammation. *Transl Psychiatry* 11: 353
21. Almeida RF de, Ganzella M, Machado DG, Loureiro SO, Leffa D, Quincozes-Santos A, Pettenuzzo LF, Duarte MMEF, Duarte T, Souza DO (2017) Olfactory bulbectomy in mice triggers transient and long-lasting behavioral impairments and biochemical hippocampal disturbances. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 76: 1–11
22. Stafford L, Berk M (2011) The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: Proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? *J Clin Psychiatry* 72: 1229–1235
23. Wei Y, Gao H, Luo Y, Feng J, Li G, Wang T, Xu H, Yin L, Ma J, Chen J (2024) Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study. *J Affect Disord* 346: 154–166
24. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Bialek K, Talarowska M, Galecki P, Szemraj J, Sliwinski T (2018) Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression. *Eur Psychiatry* 48: 38–48
25. Chen W, Zhao H, Li Y (2023) Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther* 8: 333
26. Jiang M, Wang L, Sheng H (2024) Mitochondria in depression: The dysfunction of mitochondrial energy metabolism and quality control systems. *CNS Neurosci Ther* 30: 1–12
27. Wu NS, Ma IC, Lin YF, Ko HJ, Loh JK, Hong YR (2023) The mystery of phospho-Drp1 with four adaptors in cell cycle: when mitochondrial fission couples to cell fate decisions. *Cell Cycle* 22: 2485–2503
28. Song Y, Cao H, Zuo C, Gu Z, Huang Y, Miao J, Fu Y, Guo Y, Jiang Y, Wang F (2023) Mitochondrial dysfunction: A fatal blow in depression. *Biomed Pharmacother* 167: 115652
29. Tabassum S, Misrani A, Huo Q, Ahmed A, Long C, Yang L (2022) Minocycline Ameliorates Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Neuroinflammation and Abnormal mPFC-HIPP Oscillations in Mice. *Mol Neurobiol* 59: 6874–6895
30. Deng D, Cui Y, Gan S, Xie Z, Cui S, Cao K, Wang S, Shi G, Yang L, Bai S, Shi Y, Liu Z, Zhao J, Zhang R (2022) Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats. *Phytomedicine* 106: 154395
31. Liu S, Zhao Y, Yao H, Zhang L, Chen C, Zheng Z, Jin S (2023) DRP1 knockdown and atorvastatin alleviate ox-LDL-induced vascular endothelial cells injury: DRP1 is a potential target for preventing atherosclerosis. *Exp Cell Res* 429: 113688
32. Yadollah-Damavandi S, Sharifi ZN, Arani HZ, Jangholi E, Karimi A, Parsa Y, Movassaghi S (2020) Atorvastatin Prevents the Neuron Loss in the Hippocampal Dentate Gyrus Region through its Anti-Oxidant and Anti-Apoptotic Activities. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* 20: 76–86
33. Tsai SJ (2017) Role of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in psychological stress and depression. *Oncotarget* 8: 113258–113268
34. Tomadesso C, de Lizarrondo SM, Ali C, Mézence F, Perrotin A, de La Sayette V, Vivien D, Chételat G (2022) Plasma Levels of Tissue-Type Plasminogen Activator (tPA) in Normal Aging and Alzheimer's Disease: Links With Cognition, Brain Structure, Brain Function and Amyloid Burden. *Front Aging Neurosci* 14: 871214
35. Yang Z, Gao C, Li Z, Liang Y, Jiang T, Yu C, Yan S, Li P, Zhou L (2024) The changes of tPA/PAI-1 system are associated with the ratio of BDNF/proBDNF in major depressive disorder and SSRIs antidepressant treatment. *Neuroscience* 559: 220–228
36. Lu B, Pang PT, Woo NH (2005) The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 6: 603–614
37. Wiesbauer F, Kaun C, Zorn G, Maurer G, Huber K, Wojta J (2002) HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: A comparative study using different statins. *Br J Pharmacol* 135: 284–292
38. Ludka FK, Zomkowski ADE, Cunha MP, Dal-Cim T, Zeni AL, Rodrigues AL, Tasca CI (2013) Acute atorvastatin treatment exerts antidepressant-like effect in mice via the l-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway and increases BDNF levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 400–412

Selected aspects of the pathogenesis of depression and the mechanisms of antidepressant action of statins

Bożena Gabryel✉

Department of Pharmacology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

✉corresponding author: bgabryel@sum.edu.pl

Keywords: depression, statins, neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial fragmentation, tPA-BDNF pathway

ABSTRACT

There is a bidirectional relationship between the occurrence of depressive disorders and cardiovascular diseases. Both depression can increase the risk of cardiovascular disease and patients with cardiovascular disease often suffer from depression. This article presents four selected pathogenic mechanisms of depression: neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial fragmentation disorders, and the tissue plasminogen activator (tPA)-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pathway. Further research is needed on the molecular basis of the antidepressant effect of statins, the elucidation of which could help develop new therapeutic strategies for the prevention and treatment of depression associated with cardiovascular diseases.

