

Czynniki neurotrofowe i ich rola w patogenezie chorób afektywnych

Neurotrophic factors and their role in the pathogenesis of affective disorders

Jakub F i l u ś , Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Neurotrophic factors are a group of proteins with a similar structure (The regulation of neuronal plasticity and neuron protection are some of their biological functions). The group of neurotrophic factors consists of: growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin 3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5). BDNF is the most important neurotrophin from the affective disorders point of view. Preclinical and clinical studies of altered BDNF expression during chronic stress and increased BDNF activity during antidepressant treatment, confirm the role of BDNF in the pathogenesis of depression. Studies on animal models point to the antidepressant effect of BDNF, similar to long-term antidepressant treatment. The intracellular mechanisms mediated by this neurotrophic factor are connected with signal transduction pathways in cells (mainly mitogen-activated protein kinase cascade and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate cascade). The BDNF serum level studies suggest a correlation between the BDNF expression in the central nervous system and its serum levels, what could make BDNF levels specific markers of depression. The molecular genetic studies focus on associations between BDNF gene polymorphisms and bipolar disorder or cognitive functioning disturbances. The novel pathogenetic theories of depression based on neuronal plasticity (Duman et al.) and disturbances in neurogenesis (Kempermann and Kronenberg) can be a kind of recapitulation of research on the role of neurotrophins in depression. However many issues related to the role of neurotrophic factors in affective disorders are still unclear and determine areas of future scientific interests in this field.

Słowa klucze: neurotrofiny, BDNF, depresja

Key words: neurotrophins, BDNF, depression

Neurotrofiny

Pojęcie „czynniki neurotrofowe” (neurotrofiny) określa grupę białek o podobnej strukturze, syntetyzowanych w komórkach tkanek unerwianych przez neurony

czuciowe i współczulne oraz w neuronach niektórych struktur mózgu [1]. Działanie biologiczne czynników neurotrofowych dotyczy przede wszystkim układu nerwowego i polega na indukowaniu różnicowania i determinowaniu przeżywalności swoistych populacji neuronów w toku rozwoju embrionalnego. W układzie nerwowym osób dorosłych funkcja neurotrofin wiąże się z rolą regulatora przeżycia komórek i utrzymaniem ich aktywności fizjologicznej. Czynniki neurotrofowe osłabiają procesy degeneracji neuronów, potęgują i indukują plastyczność neuronalną [2, 3]. Historia badań nad neurotrofinami sięga lat 50. ubiegłego stulecia, kiedy to Rita Levi-Montalcini i Viktor Hamburger dokonali odkrycia czynnika wzrostu nerwów (NGF – nerve growth factor) [4].

Dotychczas zidentyfikowano następujące neurotrofiny: NGF – nerve growth factor (czynnik wzrostu nerwów), BDNF – brain-derived neurotrophic factor (czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego), NT-3 – neurotrophin-3 (neurotrofina 3), opisywaną niekiedy jako HDNF (hippocampus-derived neurotrophic factor) lub jako NGF 2, NT-4 – neurotrophin-4 (neurotrofina 4), której tożsamość z NT-5 – neurotrophin-5 (neurotrofina 5) pozostaje nierozstrzygnięta i przedstawiana jest w piśmiennictwie jako NT-4/5 (neurotrofina 4/5) [2, 5]. W ośrodkowym układzie nerwowym osób dorosłych czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (BDNF), neurotrofinę 3 (NT-3) oraz neurotrofinę 4/5 (NT-4/5) znaleziono w prawie wszystkich regionach mózgu, jednak najwyższy poziom ich ekspresji związany jest z korą mózgu i hipokampem. Dystrybucja czynnika wzrostu nerwów (NGF) jest bardziej ograniczona, głównie do kory mózgowej i hipokampa [3, 6].

Z punktu widzenia zaangażowania w patogenezę zaburzeń afektywnych najważniejszą rolę przypisuje się czynnikowi neurotrofowemu pochodzenia mózgowego (BDNF). Neurotrofina ta ma wpływ na rozwój neuronów serotonergicznych [7], dopaminergicznych [8], noradrenergicznych [9] i cholinergicznych [10]. BDNF jest istotnym mediatorem zaangażowanym w behawioralne interakcje pomiędzy organizmem a środowiskiem [11, 12]. Związane z hipokampem procesy uczenia się i pamięci, będąc podstawą takich interakcji, na poziomie komórkowym opierają się na modulowaniu transmisji i plastyczności synaptycznej. Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego odgrywa ważną rolę w tej modulacji (wpływając na przykład na zjawisko potencjalizacji długotrwałej) [12, 13] i postrzegany jest jako istotny element w kształtowaniu takich procesów poznawczych, jak uczenie się i pamięć [14, 15]. Szereg wewnątrzkomórkowych dróg transdukcji sygnałów zachodzących przy udziale BDNF związanych jest z tymi procesami [15, 16].

Receptory dla neurotrofin

Biologiczny efekt działania neurotrofin dokonuje się przez przyłączenie do specyficznych transbłonowych receptorów inicjujących zmiany wewnątrzkomórkowe. Czynniki neurotrofowe łączą się z dwiema klasami receptorów. Jest to klasa receptorów o małym powinowactwie do neurotrofin, w której skład wchodzi tylko jeden typ receptora – p 75, oraz grupa receptorów o dużym powinowactwie do czynników neurotrofowych – wykazująca znaczną homologię struktury i mająca trzy typy miejsc wiążących – trk A, trk B, trk C (trk – ang. tropomyosin receptor kinase).

Większość efektów biologicznego działania neurotrofin dokonuje się poprzez receptory trk. Rodzina receptorów trk składa się z trzech typów: trk A, B, C. Receptor trk A jest głównym receptorem dla czynnika wzrostu nerwów (NGF); działanie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz neurotrofiny 4/5 (NT-4/5) dokonuje się poprzez receptor trk B, natomiast wiodącym receptorem odpowiedzialnym za biologiczny efekt działania neurotrofiny 3 (NT-3) jest receptor trk C [17, 18]. Receptory trk mają cytoplazmatyczną aktywność kinazy tyrozyny i ulegają autofosforylacji po przyłączeniu właściwego liganda (fosforylacji ulegają reszty tyrozynowe). Wytworzona fosfotyrozyna staje się miejscem wiążącym białek inicjujących kaskadę sygnału – wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału – doprowadzając do wywołania biologicznego efektu działania neurotrofin w neuronach.

Receptor p75 jest receptorem wspólnym dla wszystkich neurotrofin. Powinowactwo wszystkich rodzajów czynników neurotrofowych do tego receptora jest podobne, ale mniejsze niż do receptorów trk. Funkcjonalna rola tego receptora pozostaje niejasna, p75 być może bierze udział w procesach związanych ze śmiercią komórki (w niektórych populacjach komórek np. oligodendrocytach aktywacja receptora p75 wyzwala śmierć komórki). Mechanizm transdukcji sygnału za pośrednictwem receptora p75 jest nie do końca poznany [18].

Wpływ przewlekłego stresu na ekspresję czynników neurotrofowych

Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego i inne neurotrofiny determinują przeżywalność i plastyczność określonych grup neuronów [19, 20]. Oparte na plastyczności neuronalnej komórkowe modele uczenia się i pamięci wykazują związek z ekspresją BDNF [2]. Ekspresja tej substancji jest zwiększona pod wpływem takich czynników uszkodzających, jak niedotlenienie, niedokrwienie, ekspozycja na czynniki neurotoksyczne, i prowadzi do nasilenia się jej działania neuroprotekcyjnego [19]. W kontekście badań potwierdzających zmiany struktury i morfologii hipokampa, kory przedczołowej i innych obszarów mózgu zaangażowanych w mechanizmy patogenetyczne depresji, istotne stało się postawienie pytania o wpływ przewlekłego stresu, depresji na ekspresję czynników neurotrofowych. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) z uwagi na swoją funkcję stał się przedmiotem szczególnego zainteresowania badaczy. W modelach eksperymentalnych wykazano, że u szczurów narażonych na stres związany z unieruchomieniem zmniejszała się ekspresja BDNF w zakręcie zębatym i hipokampie. U tych samych zwierząt zwiększała się ekspresja neurotrofiny 3 (NT-3) w zakręcie zębatym i hipokampie w warunkach przewlekłego, ale nieostrego stresu. Nie zaobserwowano natomiast zmian ekspresji neurotrofiny 4 (NT 4/5) [21]. Angelucci i wsp. [22] zaobserwowali zmienioną koncentrację BDNF i NGF w zwierzęcych modelach depresji. Zmiany takie dotyczyły kory czołowej i potylicznej oraz podwzgórza szczurów (FSL – flinders sensitive line) w porównaniu z grupą kontrolną (FRL – flinders resistant line). Co ciekawe, uzyskano znaczne różnice poziomów tych neurotrofin, porównując mózgi samców i samic szczurów, co świadczyć może o różnicach podatności na zachorowanie związanych z płcią.

Regulacja ekspresji BDNF przez leczenie przeciwdepresyjne

Badania opisujące spadek ekspresji BDNF w warunkach przewlekłego stresu nasuwały pytanie, czy leczenie przeciwdepresyjne może odwrócić te niekorzystne zmiany. Badania przedkliniczne potwierdzają taką możliwość. Długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych – selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – zwiększało ekspresję BDNF i jego receptora trk B w hipokampie szczurów i myszy [23–25]. Wzrost ekspresji BDNF i receptora trk B w korze czołowej i hipokampie zaobserwowano również po zastosowaniu elektrowstrząsów i podawaniu inhibitorów monoaminooksydazy [23, 26, 27]. Taka dodatnia regulacja uzależniona była od powtarzalności i długotrwałości leczenia. Specyficzność takiego działania była potwierdzona faktem, że podawanie haloperidolu, morfiny i kokainy nie wpływało na zmianę ekspresji BDNF w hipokampie i korze czołowej. Długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych i elektrowstrząsy całkowicie blokowały „negatywną regulację” ekspresji BDNF przez przewlekły stres – zwiększając przeżycie neuronów i ich protekcję przed skutkami distresu [23]. Wykazano także, że węglan litu może modyfikować ekspresję BDNF. Badania przedkliniczne wskazują na zwiększenie ekspresji tej neurotrofiny pod wpływem długotrwałego podawania węglanu litu [28]. Na zmiany koncentracji BDNF i NGF w korze czołowej i hipokampie, jako rezultat podawania węglanu litu w zwierzęcych modelach depresji, zwrócili uwagę Angelucci i wsp. [29]. Ostatnie lata przynoszą doniesienia o wpływie innych leków stabilizujących nastrój, takich jak walproinian czy karbamazepina, na modyfikację dróg transdukcji sygnałów modulowanych przez ekspresję BDNF [30, 31].

Badania post mortem, przeprowadzone na mózgach osób z chorobą afektywną dwubiegunową, zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi lub schizofrenią, które przed śmiercią były leczone lekami przeciwdepresyjnymi, wykazywały zwiększoną ekspresję BDNF w niektórych obszarach hipokampa (wnęka, zakręt zębaty) w porównaniu z materiałem pochodzącym od osób, które przed śmiercią nie były poddane takiemu leczeniu [32].

BDNF i NT-3 wykazują działanie przeciwdepresyjne w behawioralnych modelach depresji

Badania na modelach zwierzęcych prowadzone przez Siuciaka i wsp. [33] polegały na domózgowej infuzji rekombinowanego BDNF-u. BDNF podawany przez 7 dni do śródmózgowia powodował istotne zmiany w zachowaniach zwierząt w dwóch behawioralnych modelach (LH – wyuczonej bezradności i FST – teście przymusowego pływania) w porównaniu ze zwierzętami, którym nie wstrzykiwano tej neurotrofiny. „Przeciwdepresyjne” działanie BDNF upatrywane jest we wzmożeniu neurotransmisji serotonergicznej. Koreluje to z doniesieniami o roli protekcyjnej tego czynnika wobec neuronów serotonergicznych [7]. Shirayama i wsp. [34] w swoich badaniach skupili się na podawaniu neurotrofin bezpośrednio do struktur hipokampa. Infuzja BDNF do komórek ziarnistych zakrętu zębatego i komórek piramidowych CA3 wywoływała „efekt przeciwdepresyjny” w modelach LH i FST. Podobny efekt zaob-

serwowali po podaniu NT-3. Natomiast infuzja NGF nie powodowała takiego efektu. Zaskakujący był fakt, że zmiany w zachowaniu zwierząt (efekt „przeciwdepresyjny” wstrzykiwanych czynników neurotrofowych), utrzymujące się przez 10 dni od infuzji, można było zaobserwować już po jednokrotnym, ściśle zlokalizowanym wstrzyknięciu BDNF i NT-3. Uzyskane wyniki sugerowały, że efekt jednorazowego, ale dokładnie zlokalizowanego podania neurotrofiny, jest porównywalny z długotrwałym systematycznym podawaniem leków przeciwdepresyjnych.

Mechanizmy działania czynników neurotrofowych warunkujące przeżycie neuronów

Spadek ekspresji czynników neurotrofowych powoduje uruchomienie procesu programowanej śmierci komórki. Proces ten jednak jest prawdopodobnie zależny także od połączeń synaptycznych z komórką docelową [19]. Przeżycie i wzrost neuronów regulowane są za pomocą różnych mechanizmów, w które zaangażowane są neurotrofiny. Wzrost liczby połączeń synaptycznych i aktywności neuronalnej nasila ekspresję czynników neurotrofowych w komórkach postsynaptycznych (na przykład BDNF). Wzrost liczby połączeń synaptycznych nasila uwalnianie czynników neurotrofowych z zakończeń presynaptycznych (transport BDNF z komórek ziarnistych zakrętu zębatego do neuronów piramidowych CA3). Aktywacja kaskady cAMP w neuronach postsynaptycznych może nasilać odpowiedź komórkową przez stymulację czynników neurotrofowych [19, 35]. Mechanizm działania samych neurotrofin polega na regulowaniu przez nie dróg transdukcji sygnałów uruchamiających zaprogramowaną śmierć komórki. Regulacja ta dotyczy wpływu neurotrofin na działanie czynników anty- i proapoptotycznych [36].

Kaskada związana z białkową kinazą aktywowaną przez mitogen – MAP-kinase

Jedną z dróg wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów regulowanych przez BDNF jest kaskada kinazy białkowej aktywowanej przez mitogen. BDNF za pośrednictwem receptora trk B aktywuje MAP-kinazę (kinaza białkowa aktywowana przez mitogen – mitogen activated protein kinase), uruchamiając szereg reakcji, które doprowadzają do wzrostu ekspresji CREB (cAMP response element-binding protein) w jądrze komórki [36]. Ważnymi elementami tej kaskady są kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym (Erk – extracellular signal-regulated kinase) i rybosomalna kinaza S6 (Rsk – ribosomal S6 kinase). Badania pośmiertne wykazały zmniejszone poziomy Erk w hipokampie i korze mózgu u osób zmarłych śmiercią samobójczą, w przebiegu epizodu depresji, stając się dodatkowym argumentem potwierdzającym dysregulację neurotroficzną, która ma miejsce w czasie nasilenia objawów depresji [37]. Rsk aktywowana przez BDNF jest ważnym ogniwem regulacji apoptozy komórkowej. Z jednej strony – zwiększa fosforylację i tym samym inaktywację czynnika proapoptotycznego Bad, z drugiej – nasila fosforylację CREB, który z kolei powoduje wzrost ekspresji proapoptotycznego białka Bcl-2 (B-cell leukemia 2) [38,

39]. Bcl-2 blokuje apoptozę poprzez inaktywację kaspaz (grupa proteaz cysteiny), białek odpowiedzialnych za degradację protein koniecznych do przeżycia neuronów [36]). Bcl-2 jest ważnym elementem w określaniu mechanizmów neuroprotektynowego działania litu i walproinianów (węglan litu i walproinian powodują wzrost aktywności Bcl-2) [40, 41]. Innym istotnym czynnikiem uczestniczącym w procesach sygnalizacji wewnątrzkomórkowej jest syntetaza kinazy glikogenu-3 (Glycogen synthase kinase 3 – GSK-3). Jest to czynnik proapoptotyczny, ściśle związany z procesami wewnątrzkomórkowymi zachodzącymi przy udziale BDNF. Odgrywa on rolę w mechanizmach neuroprotektynowego działania leków stabilizujących nastrój [42, 43].

Kaskada wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnałów cAMP-CREB-BDNF

Komórkowe mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych stały się istotnym aspektem potwierdzającym słuszność hipotezy zaburzonej plastyczności neuronalnej w depresji. Jedną z możliwych dróg transdukcji sygnału wewnątrz komórki aktywowanych przez długotrwałe leczenie przeciwdepresyjne jest kaskada cAMP (cykliczny adenylozynomonofosforan) regulowana przez neuroprzekątnictwo serotonergiczne i noradrenergiczne. Aktywacja receptorów serotonergicznym i noradrenergicznym (będąca konsekwencją wzrostu poziomu tych monoamin wskutek wdrożenia leczenia przeciwdepresyjnego) prowadzi do wzrostu aktywności cyklazy adenylowej. Dokonuje się to za pośrednictwem białka G (jego podtypu Gs-GTP – binding protein). Wzrost aktywności cyklazy adenylowej może nastąpić także niezależnie od białka Gs, jako odpowiedź na wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu Ca^{++} . Wzrost aktywności cyklazy powoduje wzrost produkcji cAMP, który z kolei wpływa na wzrost aktywności cAMP-zależnej kinazy białkowej (PKA – cAMP-dependent protein kinase), która po translokacji do jądra komórkowego ma regulujący wpływ poprzez fosforylację specyficznych białek. Jednym z takich czynników transkrypcyjnych, którego wzrost ekspresji następuje pod wpływem PKA jest CREB (cAMP response element-binding protein) [44–46]. Wzrost aktywności CREB-mRNA i białka CREB regulowany jest przez receptory związane z opisaną powyżej kaskadą: cyklaza adenylowa-PKA, a są nimi aktywowane przez leki przeciwdepresyjne receptory serotonergiczne 5HT 4, 6, 7 oraz receptor β adrenergiczny. Alternatywna droga aktywacji CREB dotyczy jej wpływu na receptory serotonergiczne 5HT 2 i $\alpha 1$ adrenergiczne i aktywowania za ich pośrednictwem Ca^{++} -zależnej kinazy (Ca^{++} -dependent kinase). Aktywacja tej kinazy dokonuje się przez kaskady związane z układem fosfatydyloinozytolu. Kinaza ta jednak może być też aktywowana przez jonotropowe receptory NMDA (N-methyl-D-aspartate), których rola w patogenezie zaburzeń depresyjnych jest również przedmiotem wielu badań [35, 44, 45]. Możliwe, że wzrost ekspresji CREB spowodowany przez leki przeciwdepresyjne zachodzi także poprzez aktywację kaskady związanej z kinazą aktywowaną przez mitogen. Aktywacja tej drogi może następować za pośrednictwem między innymi receptora 5HT 1A [35]. Wzrost ekspresji CREB i BDNF jako efekt leczenia przeciwdepresyjnego przemawia za tezą, że oba te czynniki pełnią kluczową rolę w mechanizmach działania terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych

związanych z poprawą plastyczności neuronalnej oraz nasileniem zahamowanej przez stres neurogenezy [47].

Zmiany stężenia BDNF w surowicy krwi

Chociaż ekspresja BDNF dotyczy przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, czynnik ten jest także obecny w surowicy krwi, co zostało potwierdzone w badaniach przedklinicznych i klinicznych [48]. Płytki krwi, neurony mózgu i naczyniowe komórki endotelialne postrzegane są jako potencjalne źródła tej neurotrofiny [49]. Fujimura i wsp. [50] zaobserwowali, że płytki krwi mogą wiązać, przechowywać i uwalniać BDNF pod wpływem aktywacji. BDNF jest w nich raczej sekwestrowany niż produkowany. Zdolność czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego do przekraczania bariery krew-mózg [51] sugeruje, że jego poziom w surowicy może odzwierciedlać poziom w mózgu i być tym samym obwodowym markerem zmian BDNF w depresji. Altar [52] z kolei uważa, że to raczej BDNF zawarty w płytkach krwi może być postrzegany jako taki marker. Karege i wsp. [53] oznaczali poziomy BDNF w surowicy krwi u pacjentów z epizodem depresji, porównując je z poziomami u osób zdrowych. W badaniu uczestniczyło 30 osób (15 kobiet i 15 mężczyzn) z epizodem depresji nie poddawanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Grupa kontrolna składała się także z 30 osób (15 kobiet i 15 mężczyzn). Ocena nasilenia objawów epizodu depresji dokonywana była na podstawie skali Montgomery-Asberg (MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazywały na obniżenie się poziomu BDNF w surowicy pacjentów z objawami depresji – $22,6 \pm 3$ ng/ml, w porównaniu z grupą kontrolną – $26,5 \pm 7$ ng/ml. Uzyskano także korelację pomiędzy nasileniem objawów depresji a poziomem BDNF w surowicy krwi. Shimizu i wsp. [49] oznaczali poziomy BDNF w surowicy krwi w trzech grupach: osób z epizodem depresji nieleczonych (16 osób), pacjentów z epizodem depresji leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (17 osób) oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych (50 osób). Ocena nasilenia objawów depresji dokonywana była na podstawie skali Hamiltona (HAM-D – Hamilton Rating Scale for Depression). Poziom BDNF w surowicy krwi był znamienne niższy w grupie pacjentów nieleczonych – $17,6$ ng/ml w porównaniu z grupą osób leczonych – $30,6$ ng/ml oraz grupą kontrolną – $27,7$ ng/ml. Wykazano także związek pomiędzy poziomami BDNF w surowicy a nasileniem objawów depresji w obu grupach osób chorych. Nie wykazano natomiast korelacji poziomów z płcią, wiekiem, długością trwania obecnego epizodu, początkiem zachorowania. Czterem osobom z grupy chorych nieleczonych wdrożono leczenie przeciwdepresyjne. Badane poziomy BDNF u trzech pacjentów podwyższyły się w wyniku zastosowanego leczenia, u jednego pacjenta poziom BDNF nie uległ znaczącej zmianie. Opisane badania sugerują, że obniżony poziom BDNF w surowicy krwi może mieć związek z patofizjologią depresji, jednak poznanie szczegółowych mechanizmów tej zależności wymaga z pewnością jeszcze wielu badań.

BDNF w badaniach genetyki molekularnej

Rola, jaką odgrywa czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego w patogenezie zaburzeń nastroju, skłoniła do poszukiwań zależności między genem kodującym

BDNF a zapadalnością na choroby związane z zaburzeniami nastroju. Gen BDNF zlokalizowany został na krótkim ramieniu chromosomu 11 (rejon chromosomowy 11p13) [54]. Dotychczas opisane polimorfizmy genu kodującego BDNF obejmują: polimorfizm funkcjonalny Val66Met – substytucja guaniny adeniną w pozycji 196 [55], polimorfizm powtórzeń dinukleotydomy GT [56], polimorfizm substytucji cytozyny tyminą w pozycji 270 [57] oraz polimorfizmy substytucji adeniny tyminą w pozycji 374 i guaniny adeniną w pozycji 256 [58]. Badania asocjacyjne rodzin dla tego genu, w odniesieniu do choroby afektywnej dwubiegunowej, dotyczyły przede wszystkim polimorfizmu funkcjonalnego Val66Met oraz polimorfizmu powtórzeń dinukleotydomy. Wyniki uzyskane przez dwie niezależne grupy badawcze wskazywały na asocjację określonych alleli z chorobą [59,60]. Tak więc gen BDNF może być potencjalnym „miejszem ryzyka” dla choroby afektywnej dwubiegunowej.

W swoich badaniach Egan i wsp. [61] założyli, że polimorfizm Val66Met genu kodującego BDNF ma wpływ na jego biologiczną aktywność i poprzez modyfikację wewnątrzkomórkowego działania i sekrecji BDNF prowadzi do zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych związanych z hipokampem. Prace przez nich prowadzone obejmowały między innymi ocenę pamięci epizodycznej w określonych grupach osób, obrazowe badania neurofizjologiczne – aktywacji hipokampa w trakcie wykonywania testów oceniających pamięć operacyjną, oraz obrazowe badania neurochemiczne – skupiające się na ocenie „neuronalnej integralności” w hipokampie. Dla potwierdzenia zaproponowanych hipotez prowadzili także badania *in vitro* związane między innymi z sekrecją BDNF w kulturach tkankowych neuronów. W badaniach oceniających słowną pamięć epizodyczną (Wechsler Memory Scale, Revised Version – WMS-R) w grupach osób ze schizofrenią, zdrowych krewnych tych osób oraz w grupie kontrolnej uzyskano podobne wyniki – gorszy wynik w WMS-R u osób z wariantem Met/Met w porównaniu z osobami z genotypem Val/Val, Met/Val. Badania porównawcze w dwóch niezależnych grupach osób zdrowych z genotypami Val/Met i Val/Val (wariant Met/Met nie był brany pod uwagę ze względu na niewielką – niższą niż 5%, częstość występowania w populacji) wykazały nieprawidłowości w zakresie aktywacji hipokampa w grupie osób z genotypem Val/Met, co sugeruje związek tego wariantu genowego z zaburzeniami funkcji poznawczych hipokampa. Ocena poziomu NAA (n-acetyl-aspartate), który jest wewnątrzkomórkowym markerem neuronalnej i synaptycznej aktywności, wykazała znacząco niższe poziomy NAA w lewej części hipokampa u osób z genotypem Val/Met, implikując tym samym tezę o powiązaniu polimorfizmu Val66Met ze specyficzną redukcją w zakresie neuronalnej integralności i synaptycznej aktywności w strukturach hipokampa. Badania *in vitro* prowadzone przez Egana i wsp. wykazały znaczące zaburzenia sekrecji BDNF w neuronach w przypadku substytucji waliny metioniną [61]. Zarówno badania *in vivo*, jak i badania *in vitro* zdają się potwierdzać rolę określonych wariantów genu BDNF jako czynnika predysponującego do wystąpienia zaburzeń procesów poznawczych, przy udziale mechanizmów, w które zaangażowana jest ta neurotrofina. Deficyty funkcji poznawczych opisywane w chorobach afektywnych w korelacji z przedstawionymi powyżej wynikami badań są kolejnym dowodem wskazującym na słuszność założenia dotyczącego znaczącej roli neurotrofin w patogenezie zaburzeń nastroju.

Zaangażowanie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego w procesy uczenia się i pamięci zwróciły uwagę badaczy na możliwość powiązania określonego polimorfizmu genu kodującego BDNF z poziomem funkcjonowania poznawczego w chorobach afektywnych. W ośrodku poznańskim [62] badano funkcjonalny polimorfizm Val66Met w powiązaniu z oceną funkcji poznawczych za pomocą Testu Sortowania Kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. W badaniu uczestniczyło 54 pacjentów. W badanej grupie 81,5% pacjentów miało genotyp Val/Val, 16,7% – Val/Met, 1,8% Met/Met. Pacjenci z genotypem Val/Val osiągnęli znamienne lepsze wyniki w WCST w porównaniu z pacjentami z genotypem BDNF Val/Met. Uzyskane wyniki skłaniają do konkluzji, że testy oceniające funkcje poznawcze mogłyby stanowić endofenotypowy marker dla choroby afektywnej dwubiegunowej.

Czynniki neurotrofowe a teorie patogenezy depresji oparte na zaburzeniach neurogenezy i plastyczności neuronalnej

Badania nad rolą neurotrofin w chorobach afektywnych skupiają się obecnie przede wszystkim na wykazaniu ich związku z mechanizmami odpowiedzialnymi za modulację plastyczności neuronalnej. Zaproponowane przez wielu badaczy koncepcje patogenezy depresji opierające się na zaburzeniach neurogenezy i plastyczności neuronów sugerują kluczowe znaczenie tych czynników zarówno w wystąpieniu objawów choroby, jak i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Szczególnie istotną rolę przypisuje się czynnikowi neurotrofowemu pochodzenia mózgowego (BDNF).

W drugiej połowie lat 90. Ronald Duman i jego współpracownicy z Uniwersytetu Yale [45] sformułowali molekularną i komórkową teorię depresji, która skupiała się nie tylko na procesie neurogenezy, ale również na plastyczności neuronów. Hipoteza zaproponowana przez naukowców z Uniwersytetu Yale mówiła o tym, że stres u osób predysponowanych prowadzi do spadku ekspresji neurotrofin, co przejawia się zaburzeniami plastyczności neuronów i osłabieniem neurogenezy w hipokampie. Leczenie przeciwdepresyjne odwracało ten proces przez nasilenie ekspresji czynników neurotrofowych i poprawę modulowanej przez nie plastyczności neuronalnej. Hipoteza ta stała się ważnym elementem tłumaczącym patogenezę zaburzeń depresyjnych, zwracając uwagę na rolę czynników neurotrofowych, zwłaszcza czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) [45]. Procesy zachodzące wewnątrz neuronów – wewnątrzkomórkowe drogi transdukcji sygnałów, do których informacje z synapsy docierają za pośrednictwem receptorów postsynaptycznych, dzięki zdobyczom biologii molekularnej ostatnich lat stały się najważniejszym aspektem prac badawczych. Zauważono, że kaskady transdukcji sygnałów zaangażowane w kontrolę atrofii neuronów i programowaną śmierć komórek mogą być zaangażowane również w mechanizmy, za pośrednictwem których działają leki przeciwdepresyjne. Co ciekawe, te same szlaki odgrywają znaczącą rolę w komórkowych modelach plastyczności neuronalnej, co sugeruje, że atrofia i śmierć neuronów może być spowodowana zaburzeniami mechanizmów regulujących plastyczność neuronalną. Drogami przekazywania sygnałów związanych z modulacją plastyczności neuronów są między innymi kaskada

áóáóúčó író=iúó čńńěłãîãřícě â žńíé íáěřńňč čřířícě.

Neurotrophe Faktoren und ihre Rolle in der Pathogenese der affektiven Krankheiten

Zusammenfassung

Die neurotrophen Faktoren sind eine Proteingruppe von ähnlicher Struktur und ihre biologische Funktion beruht u.a. auf der protektiven Wirkung gegenüber den bestimmten Neuronengruppen und auf der Regulierung der neuronalen Plastizität. Die Gruppe der Neurotrophinen bilden: Faktor des Nervenwachstums (NGF), neurotropher Faktor der zerebralen Herkunft (BDNF), Neurotrophin 3 (NT-3), Neurotrophin 4/5 (NT-4/5). Der wichtigste, wenn es um die affektiven Krankheiten geht, ist der neurotrope Faktor der zerebralen Herkunft (BDNF). Vorklinische und klinische Studien der Veränderung der Expression dieses Neurotrophins, die unter dem Einfluss vom chronischen Stress zustandekommen, auch die Steigerung ihrer Aktivität infolge der antidepressiven Behandlung bestätigen wohl die Rolle von BDNF in der Pathogenese der Stimmungsstörungen. Die Studien an den tierischen Modellen machen auf die antidepressive Wirkung von BDNF aufmerksam, die mit der langzeitigen Verabreichung der antidepressiven Mittel vergleichbar ist. Die intrazellulären Mechanismen, an denen dieses Neurotrophin beteiligt ist, sind mit den Wegen der Transduktion der Signale in der Zelle verbunden (u.a. mit der Proteinkinase - Kaskade, die vom Mitogen aktiviert wird und mit der Kaskade, die mit dem zyklischen Adenosinomonophosphat verbunden ist). Die Untersuchungen an dem BDNF Spiegel im Blutserum lassen vermuten, dass es eine Korrelation zwischen der Expression dieses Neurotrophins im zentralen Nervensystem und dem Blutserum gibt, was aus dem peripher zirkulierenden BDNF einen besonderen Marker der Veränderungen dieses Faktors in der Depression machen würde. Die Studien der molekulären Genetik konzentrieren sich um die Polymorphismen des BDNF kodierenden Genes und zeigen die Assoziation der bestimmten Allelen sowohl mit der zweipoligen affektiven Krankheit als auch mit den Störungen im Bereich der kognitiven Funktionen. Eine besondere Zusammenfassung der Studien an der Rolle der neurotrophen Faktoren in der Depression können die Hypothesen der Pathogenese der depressiven Störungen und Neurogenese, die sich auf die Unrichtigkeiten der Plastizität der Neuronen (Duman und Mitarbeiter) und Neurogenese (Kempermann und Kronenberg) stützen. Aber bleibt eine Reihe der Fragen, die mit der Rolle der neurotrophen Faktoren in den affektiven Krankheiten verbunden ist, noch unbekannt und sie bestimmt die Rahmen der künftigen wissenschaftlichen Studien auf diesem Gebiet.

Les facteurs neurotrophiques et leur rôle dans la pathogénie des troubles affectifs

Résumé

Les facteurs neurotrophiques ce sont les protéines qui ont la structure semblable et leur fonction biologique consiste, en outre, à protéger des neurones et à réguler leur plasticité. Ce groupe de neurotrophines se compose de: NGF (facteur d'accroissement des nerfs), BDNF (facteur d'origine cérébrale), NT-3 (neurotrophine 3), NT 4/5 (neurotrophine 4/5). Le facteur BDNF joue le rôle le plus important dans la pathogénie des troubles affectifs. Les recherches cliniques et pré-cliniques concernant les changements de l'expression de cette neurotrophine à cause du stress chronique ainsi que son activité plus élevée au cours de la thérapie antidépressive semblent confirmer son rôle. Les expériences avec les animaux attestent l'effet antidépressif de BDNF, effet semblable à celui de la longue thérapie des antidépressifs. Les mécanismes intracellulaires, dans lesquels cette neurotrophine s'engage, se lient avec les signaux de transduction (entre autre avec la cascade de la kinase des protéines activée par le mitogène et avec la cascade liée avec l'adénosine cyclique 3'5' monophosphate). Les analyses du niveau de BDNF dans le sérum suggèrent la corrélation de l'expression de cette neurotrophine dans le

central système nerveux et le sérum et il en résulte que le facteur BDNF peut être traité comme marqueur spécifique des changements de ce facteur au cours de la dépression. Les recherches de la génétique moléculaire se concentrent autour des polymorphismes du gène codant BDNF en indiquant les associations des allèles définis avec les troubles affectifs bipolaires et les troubles cognitifs. On peut traiter les nouvelles hypothèses de Duman (la pathogénie des troubles dépressifs basent sur les troubles de la plasticité des neurones), de Kempermann et Kronenberg (neurogénie) comme récapitulation de recherches en question. Pourtant il y a encore plusieurs problèmes inconnus à étudier dans l'avenir.

Piśmiennictwo

1. Barde YA. *The nerve growth factor family*. Progr. Growth Factor Res. 1990; 2(4): 237–248.
2. McAllister KA. *Neurotrophins and synaptic plasticity*. Ann. Rev. Neurosc. 1999; 22(1): 295–318.
3. Thoenen H. *Neurotrophins and neuronal plasticity*. Science 1995; 270(5236): 593–598.
4. Levi-Montalcini R. *The nerve growth factor: thirty-five years later*. Science 1987; 237: 1154–1162.
5. Thoenen H. *The changing scene of neurotrophic factors*. Trends Neurosc. 1991; 14(5): 165–170.
6. Bibel M, Barde YA. *Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in vertebrate nervous system*. Gen. Dev. 2000; 14: 2919–2937.
7. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. *Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain*. J. Neurosc. 1995; 15: 7929–7939.
8. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, Jackson C i in. *The Neurotrophins NT-4/5 and BDNF augment serotonin, dopamine and GABAergic systems during behaviorally effective infusions to the substantia nigra*. Exp. Neurol. 1994; 130(1): 31–40.
9. Sklair-Tavron L, Eric J. *Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4 and BDNF on locus coeruleus neurons in vitro*. Brain Res. 1995; 702(1-2): 117–125.
10. Lindsay RM. *Neuron saving schemes*. Nature 1995; 373: 289–290.
11. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. *From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning*. Learn. Mem. 2002; 9: 224–227.
12. Poo MM. *Neurotrophins as synaptic modulators*. Nat. Rev. Neurosc. 2001; 2(1): 24–32.
13. Lu B. *BDNF and activity-dependent synaptic modulation*. Learn. Mem. 2003; 10: 86–98.
14. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. *Role of brain-derived neurotrophic factor in learning and memory*. Life Sc. 2002; 70(7): 735–744.
15. Yamada K, Nabeshima T. *Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes*. J. Pharmacol. Sc. 2003; 91: 267–270.
16. Mizuno M, Yamada K, He J, Nakajima A i in. *Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation*. Learn. Mem. 2003; 10: 108–115.
17. Ebendal T. *Function and evolution in the NGF family and its receptors*. J. Neurosc. Res. 1992; 32(4): 461–470.
18. Barbacid M. *Neurotrophic factors and their receptors*. Curr. Opin. Cell Biol. 1995; 7: 148–155.
19. Goldberg JL, Barres BA. *The relationship between neuronal survival and regeneration*. Ann. Rev. Neurosc. 2000; 23: 579–612.
20. Dechant G, Neumann H. *Neurotrophins*. Adv. Exp. Med. Biol. 2002; 513: 303–334.
21. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. *Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus*. J. Neurosc.

- 1995; 15(3): 1768–1777.
22. Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathé AA. *Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression.* Neurorep. 2000; 11: 1369–1373.
 23. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Regulation of BDNF and trk B mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment.* J. Neurosci. 1995; 15(11): 7539–7547.
 24. Russo-Neustadt A, Beard RD, Cotman CW. *Exercise, antidepressant medications and brain-derived neurotrophic factor expression.* Neuropsychopharmacol. 1999; 21: 679–682.
 25. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E i in. *Activation of trk B neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects.* J. Neurosci. 2003; 23(1): 349–357.
 26. Altar AC, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G i in. *Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain.* Biol. Psychiatry 2003; 54(7): 703–709.
 27. Duman RS, Vaidya VA. *Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures.* J. ECT 1998; 14: 181–193.
 28. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A. i in. *Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain.* Psychopharmacol. 2001; 158(1): 100–106.
 29. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA. *Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in rat model of depression.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2003; 6: 225–231.
 30. Young TL. *Neuroprotective effects of antidepressants and mood stabilizing drugs.* J. Psychiatry Neurosci. 2002; 27(1): 8–9.
 31. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. *A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs.* Nature 2002; 417(6886): 292–295.
 32. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication.* Biol. Psychiatry 2001; 50(4): 260–265.
 33. Siuciak JA., Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. *Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).* Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 56:131–137.
 34. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. *Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression.* J. Neurosci. 2002; 22(8): 3251–3261.
 35. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. *Neuronal plasticity and survival in mood disorders.* Biol. Psychiatry 2000; 48: 732–739.
 36. Duman RS. *Synaptic plasticity and mood disorders.* Mol. Psychiatry 2002; 7: 29–34.
 37. Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, Conley RC i in. *Reduced activation and expression of ERK "MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects.* J. Neurochem. 2001; 77: 916–928.
 38. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR i in. *Cell survival promoted by Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and independent mechanisms.* Science 1999; 286(5443): 1358–1362.
 39. Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA i in. *Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons.* Science 1999; 286(5448): 2358–2361.
 40. Manji HK, Moore GJ, Chen G. *Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness.* J. Clin. Psychiatry 2000; 61(9 suppl.): 82–96.

41. Chen G, Huang LD, Zeng WZ, Manji HK. *Mood stabilizers regulate cytoprotective and mRNA-binding proteins in the brain: long-term effects on cell survival and transcript stability*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2001; 4: 47–64.
42. Gould TD, Zarate CA, Manji HK. *Glycogen synthase kinase-3: a target for novel bipolar disorder treatments*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65: 10–21.
43. Mai L, Jope RS, Li X. *BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3beta and mood stabilizing agents*. J. Neurochem. 2002; 82(1): 75–83.
44. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S. *Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 299: 401–407.
45. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 597–606.
46. D'Sa C, Duman RS. *Antidepressants and neuroplasticity*. Bip. Disord. 2002; 4(3): 183–194.
47. Thome J, Henn FA, Duman RS. *Cyclic AMP response element-binding protein and depression*. Expert Rev. Neurotherap. 2002; 2(3): 347–354.
48. Radka SF, Hoist PA, Fritsche M, Altar A. *Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay*. Brain Res. 1996; 709(1): 122–130.
49. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K i in. *Alternations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*. Biol. Psychiatry 2003; 54(1): 70–75.
50. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T i in. *Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation*. Thromb. Haemost. 2002; 87(4): 728–734.
51. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J i in. *Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier*. Neuropharmacol. 1998; 37(12): 1553–1561.
52. Altar AC. *Neurotrophins and depression*. Trends Pharmacol. Sc. 1999; 20: 59–61.
53. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M i in. *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. Psychiatry Res. 2002; 109(2): 143–148.
54. Maisonnier PC, Le Beau MM, Espinosa R, Ip NY i in. *Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3; genes structures, distributions and chromosomal localizations*. Genom. 1991; 10: 558–568.
55. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P i in. *Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes*. Nat. Genet. 1999; 22: 231–238.
56. Proschel M, Saunders A, Roses AD, Muller CR. *Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*. Hum. Mol. Genet. 1992; 1: 353.
57. Kunugi H, Ueki A, Otsuka M, Isse K i in. *A novel polymorphism of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease*. Mol. Psychiatry 2001; 6(1): 83–86.
58. Ribases M, Gratacos M, Armengol L, De Cid R i in. *Met66 in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type*. Mol. Psychiatry 2003; 8(8): 745–751.
59. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P i in. *Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus*. Mol. Psychiatry 2002; 7: 579–593.
60. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N i in. *The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from family-based association study*. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71: 651–655.
61. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE i in. *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. Cell 2003; 112: 257–269.

62. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibińska M, Hauser J. *Polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients*. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 468–472.
63. Duman RS, Malberg J, Thome J. *Neural plasticity to stress and antidepressant treatment*. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 1181–1191.
64. Kempermann G. *Regulation of adult hippocampal neurogenesis – implications for novel theories of major depression*. *Bip. Disord.* 2002; 4: 17–33.
65. Kempermann G, Kronenberg G. *Depressed new neurons – adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression*. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 499–503.
66. Duman RS. *Depression: a case of neuronal life and death?* *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 140–145.

Otrzymano: 18.10.2004

Zrecenzowano: 27.12.2004

Przyjęto do druku: 4.04.2005

Adres: Jakub Filuś
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

