

Znaczenie metabolitów szlaku kinureninowego w depresji

Teza

Depresja to poważna choroba, która stanowi czwarty najpoważniejszy problem zdrowotny na świecie. Jedną z hipotez rozwoju depresji zakłada udział stanu zapalnego i aktywacji układu immunologicznego. U pacjentów z depresją potwierdzono wzrost stężenia krążących cytokin prozapalnych. Naukowcy nadal szukają skutecznej metody leczenia depresji, jak również jednoznacznych jej biomarkerów, które pozwoliłyby na szybką diagnozę i możliwość wdrożenia leczenia prewencyjnego. Uwagę badaczy zwrócił szlak kinureninowy, czyli szereg reakcji chemicznych, w wyniku których z tryptofanu powstają produkty (metabolity) pełniące określone funkcje w organizmie.

Cel pracy

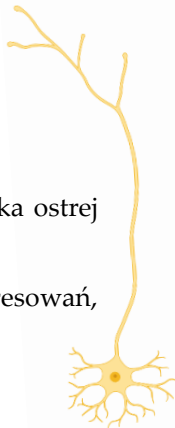
Charakterystyka i opracowanie nowych markerów depresji

Szlak kinureninowy

Szlak kinureninowy (Kynurenine Pathway, KP) to jeden ze szlaków przemiany tryptofanu. Tryptofan pod wpływem hydroksylazy tryptofanu ulega przemianie do serotoniny, jednak taka przemiana stanowi jedynie 5% tryptofanu. 85% tego aminokwasu ulega przemianie pod wpływem enzymu indoloamino-2,3-dioksygenazy (IDO). Na drodze kolejnych reakcji, tryptofan ulega przemianie do wielu neuroaktywnych metabolitów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Metody i materiały

- W badaniu wzięły udział 72 osoby z potwierdzoną depresją (21–65 lat).
- Po wywiadzie klinicznym pobrana została krew i płyn mózgowo-rdzeniowy.
- W pobranych płynach zbadano poziom metabolitów szlaku kinureninowego, białka ostrej fazy oraz mediatorów stanu zapalnego.
- Oceniony został poziom anhedonii (przyjemności, energii, ocena ogólnych zainteresowań, reakcja na dobre/pożądane zdarzenia) oraz oporność pacjentów na leczenie.
- Dokonano statystycznych obliczeń i porównań uzyskanych wyników.



Autorzy publikacji, w swojej pracy podjęli się sprawdzenia, czy: metabolity szlaku kinureninowego mogą mieć powiązania z depresją i stanem zapalnym. Wykazano szereg funkcji, jakie pełnią metabolity szlaku kinureninowego, pozytywne – neuroprotekcja oraz negatywne – ekscytotoksyczność

Argumenty autorów potwierdzające tezę o pozytywnej zależności pomiędzy szlakiem kinureninowym, a metabolitami zapalnymi

Po pierwsze, cytokiny zapalne aktywują szlak kinureninowy. Ponadto, wykazano, że hamowanieIDO u myszy – odwraca zachowania podobne do depresyjnych wywołanych przez LPS i BCG. U ludzi wzrost metabolitów KP w osoczu i w płynie mózgowo-rdzeniowym był związany z większym ryzykiem rozwoju depresji. Kolejnym argumentem jest to, że kwas chinolinowy w płynie mózgowo-rdzeniowym był znacząco podwyższony u osób po próbie samobójczej, wysoki poziom utrzymywał się przez 2 lata. Natomiast u gryzoni na poziom metabolitów KP w OUN wpływa aktywność obwodowa (zablokowanie transportu KYN do mózgu wiąże się z redukcją objawów depresji u myszy).

Podsumowanie uzyskanych wyników

Wykazano silne korelacje pomiędzy metabolitami KP w osoczu i w płynie mózgowo-rdzeniowym, oraz między markerami immunologicznymi. Osoby z wysoką aktywnością KP (High TNFKYN/TRP) wykazały wyższy stopień nasilenia objawów depresji, anhedonii oraz większą oporność na leczenie przeciwdepresyjne.

Metabolity szlaku kinureninowego mają potencjał stać się nowymi biomarkerami depresji.

Źródło: Haroon E et al. *Associations among peripheral and central kynurenine pathway metabolites and inflammation in depression*. *Neuropsychopharmacology*. 2020 May;45(6):998-1007. doi: 10.1038/s41386-020-0607-1

Autor tekstu: Joanna Gołębiowska - Zakład Badań Nowych Leków; Oprawa graficzna: Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk - Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii; Grafika: Biorender.com