

ROLA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO W POWSTAWANIU DEPRESJI

Sandra Margielewska (Kraków)

We współczesnym świecie depresja uważana jest za jedną z ważniejszych chorób cywilizacyjnych. Szacuje się, że roczna zachorowalność na tę chorobę wynosi ok. 121 mln osób. Słowo „depresja” używane jest potocznie do określenia przedłużającego się złego samopoczucia. Nie zdajemy sobie jednak często sprawy z faktu, że jest to ciężka, czasami śmiertelna choroba. Wskaźnik częstości popełniania samobójstw przez osoby chore na depresję jest wysoki. Statystyki mówią bowiem, że samobójstwo popełnia ok. 15 % osób, u których zdiagnozowano tego typu zaburzenia. Warto również zauważyć, że obecnie mniej niż 25 % osób kwalifikujących się do skutecznego leczenia podejmuje je.

Depresja jest chorobą psychiczną należącą do grupy chorób afektywnych, charakteryzujących się zaburzeniami nastroju. Cechuje ją zespół stosunkowo łatwych do zaobserwowania objawów klinicznych, takich jak: smutek, zaburzenia snu, apetytu, ból czy też problemy z koncentracją.

Sądzi się, że obserwowany w ostatnich latach wyraźny wzrost liczby osób cierpiących na zaburzenia afektywne, jest nie tylko związany ze zwiększoną zachorowalnością, ale może być też konsekwencją wydłużenia średniej długości życia oraz zmian w trybie życia, które pogłębiają uczucie osamotnienia, braku poczucia bezpieczeństwa oraz stresu.

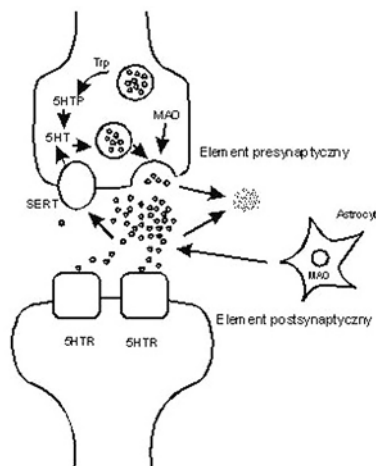
Symptomy i przyczyny choroby

Prawdopodobieństwo zachorowania na depresję zależy od wielu czynników takich jak: cechy osobowości, cechy biologiczne organizmu, uwarunkowania genetyczne, czy czynniki środowiskowe. U każdego pacjenta zespół objawów może się różnić w zależności od zaawansowania choroby, przyczyn jej powstania czy też uwarunkowań osobniczych.

W psychiatrii wyróżnia się jednak zbiór symptomów stanowiących podstawę klasyfikacji depresji. Są to m.in.: niezdolność do odczuwania przyjemności (anhedonia), smutek, drażliwość, izolowanie się od społeczeństwa, brak motywacji, trudności w podejmowaniu decyzji, spadek lub wzrost masy ciała, zaburzenia snu, niska samoocena, niechęć do życia, bóle głowy i mięśni, płaczliwość, przygnębienie, zmęczenie, myśli samobójcze, spadek napędu psychoruchowego czy też poczucie napięcia, zagrożenia, niepokój.

Przez lata prowadzone były liczne badania, mające na celu odkrycie przyczyn powstawania depresji. Jedną z powszechnie akceptowanych teorii tzw. teoria amin biogennych zakłada, że pojawienie się depresji związane jest z zaburzeniami poziomu amin biogennych. U pacjentów z depresją stwierdzono bowiem spadek aktywności serotoniny, noradrenaliny i dopaminy oraz wzmożone wydzielanie hormonu stresu –

kortyzolu. Zmianie ulega u nich również stężenie metabolitów amin biogennych w moczu, surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Substancją najczęściej kojarzoną z depresją jest serotonina, będąca neuroprzekaznikiem w mózgu. Jest to biologicznie czynna amina produkowana w neuronach jąder szwu w mózgu, w śródmózgowiu, moście i rdzeniu przedłużonym, gdzie powstaje na drodze enzymatycznych przemian tryptofanu. Tryptofan dostarczany jest do organizmu wraz z pożywieniem, a do mózgu dostaje się dzięki transporterom aminokwasów (LNAA, ang. *large neutral amino acid transporter*), które umożliwia-



Ryc. 1. Schemat działania serotoniny – synapsa serotoninoergiczna. Tryptofan (Trp) jest przekształcany w 5-hydroksytryptofan (5HTP), a następnie w serotoninę (5HT). Serotonina jest uwalniana do szczeliny synaptycznej i łączy się z postsynaptycznymi receptorami dla serotoniny (5HTR), bądź jest wychwytywana przez SERT (transporter wychwytywania zwrotnego serotoniny) i ponownie wykorzystywana. Nadmiar serotoniny jest rozkładany przez monoaminooksydazę, która występuje w komórkach nerwowych i gwałtownych (MAO) i uwalniany.

ją mu przekroczenie bariery krew-mózg. Tam ulega licznym przekształceniom, czego efektem jest powstanie serotoniny (5HT – 5 hydroksytryptamina) (Ryc. 1).

Serotonina bierze udział między innymi w:

- 1) kontroli snu,
- 2) regulacji zachowań impulsywnych,
- 3) regulacji apetytu,
- 4) regulacji potrzeb seksualnych,
- 5) regulacji agresji.

Niedobór serotoniny powoduje obniżenie percepcji bólu i zaburzenia nastroju np. niepokój czy natręctwa myślowe, jest również przyczyną bezsenności oraz wpływa na zaburzenia łaknienia. Rola amin biogennych w depresji była już tematem wielu opracowań, w związku z tym w niniejszej pracy chcę się skupić na frapującej teorii wiążącej depresję z odczynem zapalnym.

Odczyn zapalny

Organizm cały czas jest narażony na działanie czynników patogennych jakimi są zarówno wirusy, bakterie, grzyby, jak i liczne bodźce mechaniczne uszkadzające jego tkanki. Patogeny, którym uda się przejść przez naturalną barierę ochronną, jaką są nabłonki i skóra, i wnikać do wnętrza organizmu, prowadzą do powstania zakażenia. Natomiast zapalenie, to ogół procesów następujących w organizmie na skutek uszkodzenia tkanek lub zakażenia, których celem jest jak najszybsze ich usunięcie i przywrócenie naruszonej tkance jej funkcji i pierwotnej struktury. Najogólniej, funkcje odczynu zapalnego możemy przedstawić jako lokalizację i usunięcie patogenów/uszkodzeń, a w konsekwencji wyzdrowienie organizmu.

W większości przypadków zapalenie uważane jest więc za zjawisko korzystne. Od strony biologicznej zapalenie ma na celu dostarczenie do miejsca zakażenia/uszkodzenia płynu tj. osocza krwi wraz z zawartymi w nim białkami np. przeciwciałami oraz, w późniejszym czasie, leukocytów (komórek układu odpornościowego), których zadanie polega na eliminacji patogenu. Podstawowymi objawami wskazującymi na stan zapalny organizmu, zaobserwowanymi już w I wieku przez rzymskiego lekarza Corneliusa Celsusa, są:

- lokalnie podwyższona ciepłota tkanek,
- zaczerwienienie,
- obrzmienie,
- ból

W latach późniejszych Galen dodał do tego jeszcze jedną ważną cechę – czasowe zaburzenia funkcji danego organu/tkanki (Tabela 1).

Tabela 1. Najważniejsze objawy zapalenia i ich przyczyny.

Język polski	Łacina	Przyczyna
Podwyższona temperatura	<i>Calor</i>	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaczerwienienie	<i>Rubor</i>	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Obrzmienie	<i>Tumor</i>	Wzrost przepuszczalności naczyń tkanki, wysięk białek osocza
Ból	<i>Dolor</i>	Chemiczna stymulacja/pobudzenie bólowych zakończeń czuciowych, m.in. przez bradykininę
Zaburzenia funkcji	<i>Functio laesa</i>	Kwasica Uwalnianie enzymów trawiących tkanki Uwalnianie jonów potasowych i wodorowych

Wyróżniamy 5 etapów zapalenia:

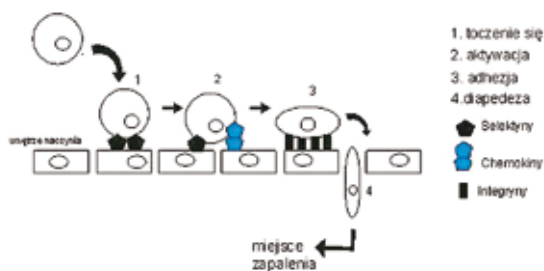
- 1) rozpoznanie patogenu,
- 2) reakcję naczyniową,
- 3) aktywację i migrację leukocytów,
- 4) eliminację patogenu,
- 5) wyciszenie reakcje zapalnej.

I etap: Rozpoznanie patogenu

Pierwszymi komórkami, na które napotyka patogen po wnikięciu do ustroju, są makrofagi, mastocyty oraz komórki dendrytyczne. Funkcją tych komórek jest rozpoznanie patogenu. Jest to możliwe dzięki obecności na powierzchni patogenów charakterystycznych i niezbędnych do ich życia wzorców molekularnych PAMP (ang. *pathogen associated molecular pattern*) np. LPS – lipopolisacharyd, obecny jest w ścianie komórkowej bakterii Gram ujemnych. Leukocyty natomiast są wyposażone w receptory PRR (ang. *pattern recognition receptor*) zdolne do identyfikacji wzorców PAMP.

II etap: Reakcja naczyniowa

Po rozpoznaniu patogenu następuje aktywacja komórek, które zaczynają wydzielać mediatory zapalenia. Na początku, przez mastocyty wydzielana jest histamina i serotonina. Związki te działają rozszerzająco na śródbłonek naczyń krwionośnych oraz zwiększają ich przepuszczalność. Efektem ich działania jest wypływ osocza z naczynia do tkanki, w której przebiega zapalenie.



Ryc. 2. Etapy migracji leukocytów. Leukocyt wiąże się w naczyniu krwionośnym z selektykami, co powoduje zwolnienie jego ruchu wewnątrz naczynia i umożliwia „toczenie się” po śródbłonku (1), następnie do leukocytu przylęca się chemokina (2), doprowadzając do aktywacji integryn, a tym samym ściślej adhezji leukocytu do ściany śródbłonka (3). Tak przygotowany leukocyt jest gotowy przejść przez ścianę śródbłonka, z wykorzystaniem enzymów niezbędnych do lokalnego trawienia błony podstawnej i zacząć wędrówkę (chemotaksję) do miejsca zapalenia (4).

III etap: Aktywacja i migracja leukocytów

W następnym etapie komórki wytwarzają cytokiny prozapalne (tj. TNF- α ang. *tumor necrosis factor*, interleukiny: IL-1 β i IL-6) i chemoatraktanty (chemokiny, np. IL-8). Czynniki te odgrywają kluczową rolę w aktywacji i migracji leukocytów do ogniska zapalnego (Ryc. 2).

IV etap: Eliminacja patogenu

Proces ten inicjowany jest przez fagocytozę patogenu. Fagocytoza jest procesem polegającym na pochłonięciu patogenu bądź innej komórki, przez komórkę fagocytyującą jaką może być np. makrofag czy neutrofil. Może się to odbywać na dwa sposoby. Jeden z nich jest zależny od tlenu, natomiast do przeprowadzenia drugiego nie jest on niezbędny. W procesie zależnym od tlenu powstają reaktywne formy tlenu np. anion ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy, tlen singletowy oraz tlenek azotu. Dlatego nazywany jest też on wybuchem tlenowym. Drugi proces - niezależny od tlenu, opiera się na produkcji licznych enzymów np. proteazy, fosfolipazy, lizozymu lub kationowych białek nieenzymatycznych np. defensyny.

V etap: Wyciszenie reakcji zapalnej

W tym etapie reakcji zapalnej leukocyty zapalne (głównie neutrofile) podlegają procesowi apoptozy (programowana śmierć komórki), a ich szczątki fagocytowane są przez znajdujące się w ognisku zapalenia makrofagi. Dochodzi do przebudowy tkanek i ich powrotu do stanu sprzed zakażenia. Ostatni etap reakcji zapalnej jest ściśle kontrolowany przez czynniki przeciwzapalne m.in. IL-10, IL-1Ra (antagonista receptora dla IL-1) czy TGF- β (ang. *tumor growth factor β*).

Zapalenie ostre a chroniczne

Jak już wspomniano, obecnie uważa się ostre zapalenie za zjawisko korzystne, mające pozytywny wpływ na zainfekowany organizm. Jego zadaniem jest jak najszybsze zlikwidowanie czynników szkodliwych, zahamowanie infekcji lub naprawa uszkodzenia i przywrócenie organizmu do początkowego stanu przed zakażeniem/urazem.

W przypadku zapalenia chronicznego sytuacja wygląda inaczej. Jest to zjawisko patologiczne, rozwijające się w sytuacji, gdy patogen nie zostaje wyeliminowany, a w organizmie aktywowana zostaje odpowiedź nabyta. Towarzyszy mu aktywacja limfocytów i makrofagów, zwłóknienie i martwica tkanek. Zapalenie chroniczne może trwać miesiącami bądź latami. Stwierdzono, że długotrwałe zapalenie przyczynia się do powstawania wielu chorób, wcześniej w ogóle z zapaleniem niekojarzonych. Przykładowo, zapalenie zwiększa prawdopodobieństwo ujawnienia się oraz intensyfikacji procesu nowotworowego i zmian miażdżycowych, związanych z tworzeniem płytki w naczyniach krwionośnych. Znane są również inne choroby, których przyczyną powstawania jest chroniczne zapalenie (tabela 2).

Zapalenie a zachowania chorobowe (*sickness behavior*)

Poza szeregiem wspomnianych już symptomów identyfikujących wystąpienie w organizmie odczynu zapalnego, obserwuje się również zmiany behawioralne, charakterystyczne dla stanów chorobowych.

i nieużyteczność w diagnozie konkretnej choroby, przez wieki nie były one obiektem wzmożonej uwagi naukowców. Obecnie uważa się, że „sickness behavior” i towarzysząca mu gorączka są czymś znacznie ważniejszym, niż tylko zespołem uciążliwych objawów wynikających z fizycznego osłabienia. Jest to wynikająca z przystosowań ewolucyjnych wyso-

Tabela. 2. Charakterystyka wybranych chorób związanych z chronicznym stanem zapalnym.

Choroba	Monocyty/ Makrofagi	Limfocyty	Granulocyty	Mechanizm patogenetyczny
Miażdżyca	Obecne	Obecne	Brak	Uszkodzenie i dysfunkcja komórek śródbłonka
Marskość wątroby	Obecne	Obecne	Brak	Uszkodzenie komórek parenchymy
Reumatoidalne zapalenie stawów	Obecne	Obecne	Sporadyczne	Uszkodzenie komórek maziowych
Stwardnienie kłębuszków nerkowych	Obecne	Obecne	Brak	Uszkodzenie i dysfunkcja komórek nabłonka i śródbłonka
Zwłóknienie płuc	Obecne	Obecne	Sporadyczne	Wysięk w pęcherzykach płucnych i oskrzelach
Przewlekłe zapalenie trzustki	Obecne	Obecne	Brak	Uszkodzenie komórek nabłonka

Zespół tych niespecyficznych objawów nazywany jest zachowaniem chorobowym (ang. *sickness behavior*). Do typowych objawów chorobowych zaliczamy: gorączkę, ból, osłabienie, złe samopoczucie, apatię, brak zainteresowania otoczeniem, brak aktywności socjalnej i seksualnej, senność, niezdolność do koncentracji i uczenia się, czy obniżenie łaknienia

ko zorganizowana strategia obrony organizmu przed rozwijającą się w nim infekcją. Każdy z występujących objawów ma na celu wzmocnienie odpowiedzi odpornościowej, osłabienie patogenu i przywrócenie homeostazy organizmu (Tabela 3).

Interesujące jest, jak w mózgu jest możliwe wywołanie zmian chorobowych w odpowiedzi na infekcje

Tabela. 3. Wybrane objawy „sickness behavior” i ich znaczenie dla rekonwalescencji organizmu.

Objaw	Opis
Gorączka	Wywołana jest działaniem IL-1, IL-6 oraz TNF- α na ośrodek termoregulacji w podwzgórze. Stymuluje podziały komórek układu odpornościowego i zapobiega wzrostowi patogenów. Powoduje obniżenie poziomu cynku i żelaza w osoczu, które są niezbędne do prawidłowego wzrostu i namnażania się mikroorganizmów.
Ból	Wywołany jest aktywacją nocycceptorów przez czynniki pro-zapalne m.in. bradykininę i prostaglandyny. Pozwala na zlokalizowanie ogniska zapalenia oraz wymusza szczególną ochronę przed dodatkowymi urazami oraz skłania do „skulenia się”, co zapewnia immobilność, a tym samym nie doprowadza do utraty energii.
Zaburzenia pobierania pokarmu	Wywołane są działaniem IL-1 β , TNF- α oraz prostaglandyny E ₂ na ośrodek głodu w podwzgórze. Ograniczenie ilości spożywanego pokarmu może mieć na celu odcięcie mikroorganizmów chorobotwórczych od niezbędnych im do życia i namnażania się substancji, jak również ogólne odciążenie przewodu pokarmowego chorego.
Zaburzenia aktywności lokomotorycznej i senność	Dochodzi do zahamowania aktywności lokomotorycznej, co umożliwi ograniczenie zużycia energii. Skróceniu ulega czas zasypiania, a wydłużeniu czas snu. Zaobserwowano wystąpienie dłuższej fazy snu wolnofalowego, odpowiedzialnego za powrót organizmu do stanu homeostazy.
Zaburzenia zachowań macierzyńskich i seksualnych	Zaobserwowano osłabienie instynktu macierzyńskiego u chorych samic, problemy z odnajdywaniem potomstwa, pielęgnacją i higieną młodych. Zanotowano także ograniczenie aktywności seksualnej, co może mieć na celu zapobieganie rozprzestrzenieniu się choroby w populacji, jak i ogranicza wydatkowanie energii, która może być spożytkowana na walkę organizmu z chorobą.

i pragnienia. Te zmiany w zachowaniu, występujące u osób chorych, były zauważane już bardzo dawno, jednak ze względu na ich niespecyficzność

obwodowe. Stwierdzono, że za powstawanie zachowań chorobowych odpowiedzialne są m.in. cytokiny, należące do grupy cytokin pro-zapalnych takie jak:

IL-1, IL-6 i TNF- α . Powstające „na obwodzie” mediatory stanów zapalnych przekraczają barierę krew-mózg. Uważa się, że istnieje kilka dróg umożliwiających przedostanie się cytokin z krwi do mózgu: I) poprzez narządy okołokomorowe, gdzie bariera krew-mózg jest słabsza, bądź też nie istnieje, II) za pośrednictwem stymulacji nerwu błędnego, bądź III) poprzez przyłączenie się IL-1 i TNF- α do odpowiednich receptorów dla cytokin, znajdujących się na komórkach śródbłonna bariery krew-mózg.

Docierające do mózgu cytokiny powodują m.in. aktywację komórek mikrogleju (mózgowy odpowiednik makrofagów), co manifestuje się wzmożoną produkcją mediatorów pro-zapalnych np. TNF- α i prostaglandyn, w tym prostaglandyny E2. Warto w tym miejscu wspomnieć, że do produkcji cytokin zdolne są również komórki gleju i neurony.

serotonergicznym, do których dochodzić może pod wpływem dłuższego działania cytokin pro-zapalnych w mózgu. Sądzi się, że jest to przyczyną wzmożonego metabolizmu tryptofanu, będącego prekursorem serotoniny.

Zmniejszenie się zapasów tryptofanu w organizmie obniża syntezę serotoniny w mózgu, czego efektem są zaburzenia nastroju. Uważa się, że spadek ilości tryptofanu w osoczu spowodowany jest wzmożoną aktywnością głównych enzymów odpowiadających za jego metabolizm: TDO (ang. *tryptophan 2,3-dioxygenase*) i IDO (ang. *indoleamine 2,3-dioxygenase*). U pacjentów z zaburzeniami nastroju zaobserwowano wzrost ilości enzymu IDO, który może być bezpośrednio aktywowany przez szereg cytokin tj. IFN- γ i TNF- α . Jest on również obecny w komórkach dendrytycznych i makrofagach.

Tabela. 4. Objawy „sickness behavior” i depresji.

Objawy	Sickness behavior	Depresja
Spadek aktywności ruchowej	+	+
Oslabienie/zmęczenie	+	+
Złe samopoczucie	+	+
Brak zainteresowania otoczeniem	+	+
Brak aktywności socjalnej – izolowanie się od społeczeństwa	+	+
Problemy z koncentracją	+	+
Zaburzenia snu	nadmierna senność	nadmierna senność lub bezsenność
Zaburzenia łaknienia	obniżenie łaknienia i pragnienia	brak lub nadmierne łaknienie
Ból	+	bóle głowy i mięśniowe
Problemy z zapamiętywaniem i uczeniem się	+	+
Anhedonia, smutek, drażliwość	-	+
Niska samoocena, poczucie winy	-	+
Lęk, płaczliwość, myśli samobójcze	-	+

Porównanie objawów „sickness behavior” i depresji

Nie trudno zauważyć, że wiele objawów „zachowań chorobowych” przypomina objawy „depresji”. Są to m.in.: złe samopoczucie, brak aktywności socjalnej, osłabienie (Tabela 4). W chorobie o podłożu psychicznym, jakim jest depresja, zaobserwowano także zmiany związane z obniżeniem nastroju, co przejawia się m.in. lękiem, smutkiem, niepokojem czy rozdrażnieniem. Za źródło tych zmian uważa się zaburzenia równowagi w układzie

Ze względu na te różnice „sickness behavior”, nie był łączony bezpośrednio z występowaniem depresji, ani nie rozważano go w kategoriach pierwszego i nieodłącznego stadium depresji. Pogląd ten uległ jednak modyfikacjom dzięki badaniom, które udowodniły, że długo utrzymujący się zespół objawów chorobowych, do tej pory znanych jedynie jako „sickness behavior”, można uznać za „depression-like behavior” – zachowania podobne do depresji, ze względu na przerodzenie się ich w zachowania depresyjne, będące integralną częścią tej choroby afektywnej.

Cytokinowa teoria depresji

Cytokinowa/zapalna teoria depresji zakłada, że ludzie cierpiący na depresję nie odczuwają dolegliwości fizycznych dlatego, że cierpią na zaburzenia psychiczne, ale to właśnie fizyczne złe samopoczucie, spowodowane wystąpieniem obwodowego stanu zapalnego, jest źródłem ich zaburzeń mentalnych. Wskazuje to ewidentnie na fakt, że pierwszym etapem depresji są dolegliwości fizyczne, czyli „sickness behavior”, a zaburzenia nastroju są ich bezpośrednią konsekwencją. Jak już wspomniano, wykazano że zachowania chorobowe są zjawiskiem korzystnym dla organizmu, mającym na celu wzmocnienie jego procesów obronnych. Depresja jednak w porównaniu ze „stanami chorobowymi” jest zjawiskiem znacznie poważniejszym, występującym przy przedłużających się „sickness behavior”. Jest to stadium znacznie bardziej zaawansowane. Charakteryzuje go zespół symptomów, zagrażających zdrowiu i życiu pacjenta, które mają swoje podłoże w zakłóceniu równowagi w ilości uwalnianych w mózgu neuroprzekaźników.

Bardziej wnikliwe obserwacje pacjentów cierpiących na depresję, jak również doświadczenia na zwierzętach przyniosły szereg danych wskazujących na udział mediatorów prozapalnych w powstawaniu tej choroby.

Stwierdzono między innymi, że u pacjentów cierpiących na depresję dochodzi do wzrostu liczby neutrofilów, makrofagów i limfocytów T we krwi. W osoczu tych pacjentów wzrasta również poziom prostaglandyny E2 i cytokin prozapalnych takich jak: IL-1 β , IL-6, IFN- γ (interferon γ), TNF- α . Za słusznością cytokinowej teorii depresji przemawiają też wyniki szeregu badań klinicznych prowadzonych na pacjentach przewlekłe chorych. Przykładowo u osób chorych na nowotwory poddanych dłuższej terapii cytokinowej z użyciem IL-2 i TNF- α , zaobserwowano objawy depresji, które ustępowały dopiero po zaprzestaniu terapii. W badaniach klinicznych u woltariuszy, którym podano dużą dawkę LPS, zaobserwowano nagłe pojawienie się objawów depresji.

Z kolei w badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie cytokin prozapalnych np. IL-6, IL-1 β , TNF- α , gryzoniom wywołało u nich objawy takie jak zaburzenia snu, anoreksję czy zmęczenie. Podobne wyniki uzyskano podając zwierzętom LPS, będący induktorem cytokin prozapalnych. Stwierdzono, że lipopolisacharyd może dwojako wpływać na myszy. Po 6 godzinach od podania LPS, obserwuje się u nich objawy „zachowań chorobowych” takich

jak niepokój, osłabienie, obniżenie zachowań społecznych i seksualnych, zmniejszenie aktywności motorycznej, zaburzenie apetytu oraz senność. Natomiast po upływie 24 godzin zmieniają się już one w charakterystyczne objawy depresji wykazywane w specjalistycznych testach takich jak np. test wymuszonego pływania, zawieszenia za ogon, a także test wykazujący zmniejszenie ilości wypijanej sacharozy (wskazuje na anhedonię). Badania te wykazały, że objawy występujące u zwierząt po LPS przypominają objawy chorobowe występujące u pacjentów chorych na depresję. Ciekawe wyniki uzyskano również badając szczury poddane bulbektomii, czyli obustronnemu usunięciu opuszek węchowych (OB, ang. *olfactory bulbectomized*). Jest ona znana jako jeden ze zwierzęcych modeli depresji, wykorzystywany do badania skuteczności leków przeciwdepresyjnych. U zwierząt tych obserwuje się szereg zmian, które są identyfikowane z wystąpieniem depresji, m.in. obniżenie poziomu serotoniny i noradrenaliny, a także obniżenie libido, zaburzenia w przyjmowaniu pokarmu, zaburzenia snu i pamięci. U zwierząt tych zanotowano również zwiększenie poziomu IL-1 β i prostaglandyny E2 w surowicy krwi i w mózgu. Co ciekawe podanie zwierzętom leków tj. minocyklina czy 1-metylotryptofan, których przeciwzapalne działanie zostało ostatnio wykazane jak i w dalszym ciągu jest przedmiotem licznych badań, spowodowało obniżenie poziomu tych prostaglandyn i unormowało zachowanie zwierząt w testach badających depresję.

Podsumowanie

Wykazanie, że produkowane obwodowo cytokiny mogą przenikać do mózgu i wywoływać stan zbliżony do depresji, było ważnym momentem w historii medycyny. Sądzi się obecnie, że konsekwencją podwyższenia poziomu cytokin w mózgu są zaburzenia w syntezie i uwalnianiu serotoniny, co z kolei prowadzi do zaburzeń behawioralnych. Zatem prawdopodobne wydaje się, że w przyszłości również leki przeciwzapalne będą pomocne w leczeniu stanów depresyjnych, a także szeregu innych chorób u podłoża których leży również odczyn zapalny takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona.

Niniejszy artykuł oparty jest na pracy licencjackiej Pani Sandry Margielewskiej przygotowanej pod kierunkiem dr hab. Magdaleny Chadzińskiej na Uniwersytecie Jagiellońskim.