

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Jana Javorská

Mitochondriální dysfunkce u deprese
Mitochondrial dysfunctions in depression

Bakalářská práce

Školitel: prof. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D., DSc.

Praha, 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 10. 4. 2021

Jana Javorská

Poděkování

Děkuji především svému vedoucímu práce prof. RNDr. Alešovi Stuchlíkovi, Ph.D., DSc. a členům oddělení Neurofyziologie paměti FGÚ AV ČR, zejména Mgr. Haně Brožka, Ph.D., Mgr. Dominice Radostové a Mgr. Kristýně Malenínské, za jejich cenné rady, trpělivost a přátelský přístup. Poděkování patří také mé rodině a přátelům za jejich podporu nejen při psaní bakalářské práce, ale po dobu celého studia.

Abstrakt

Deprese (angl. *major depressive disorder*; MDD) je časté a chronické psychiatrické onemocnění. Způsobuje výrazné snížení kvality života, snižuje průběžnost a tím způsobuje zátěž pro postižené pacienty, zdravotnictví, i celou společnost. Patofyziologické znaky deprese jsou často nejednoznačné, a proto je současná léčba deprese nedostatečná. Důležitou roli v patogenezi deprese hraje chronický stres způsobující dysregulaci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA osa) řídící uvolňování kortizolu, porucha rovnováhy neuropřenašečů a neuromodulátorů a nerovnováha mezi prozánětlivými a protizánětlivými cytokiny. Dalším neurobiologickým znakem deprese je narušení energetického metabolismu v mozku, za který jsou zodpovědné mitochondrie. Mitochondrie tvoří kromě ATP i volné kyslíkové radikály (angl. *reactive oxygen species*; ROS). ROS jsou při chronickém stresu v nadbytečném množství a narušují buněčnou energetiku. Proto se aktuálně zkoumají látky související s mitochondriální energetikou a antioxidantními účinky. Na mitochondriální metabolismus účinně působí zejména ketamin, dizocilpin a fencyklidin. Avšak klinické užití těchto látek komplikují jejich halucinogenní a neurotoxické účinky. Obnově mitochondriální funkce napomáhají antioxidanty a tím prokazují antidepressivní účinky. Při léčbě deprese by se proto jako účinná mohla prokázat metoda zahrnující podporu buněčné energetiky a antioxidantní účinky.

Klíčová slova: deprese, mitochondrie, ROS, kortizol, MDD, stres

Abstract

Depression (*major depressive disorder*; MDD) is a common and chronic psychiatric disorder. MDD causes a significant reduction in the quality of life, reduces the ability to work, and thus causes a burden on disabled patients, healthcare, and all of society. The pathophysiological features of depression are often ambiguous, and therefore current treatment for depression is insufficient. Chronic stress plays an important role in the pathogenesis of depression. It causes dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) controlling cortisol release, imbalance of neurotransmitters and neuromodulators, and imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Another neurobiological sign of depression is a disruption of energy metabolism in the brain, for which mitochondria are responsible. In addition to ATP, mitochondria also form reactive oxygen species (ROS). ROS are in excessive amounts during chronic stress and disrupt cellular energy. Therefore, substances related to mitochondrial energy and antioxidant effects are currently being investigated. Ketamine, dizocilpine and phencyclidine are particularly effective in mitochondrial metabolism. However, the clinical use of these substances is complicated by their hallucinogenic and neurotoxic effects. Antioxidants help restore mitochondrial function and thus demonstrate antidepressant effects. Therefore, a method involving the keeping of cellular energy and antioxidant effects could prove effective in the treatment of depression.

Keywords: depression, mitochondria, ROS, cortisol, MDD, stress

Obsah

1. Úvod	1
2. Deprese	3
2.1. Diagnóza deprese	3
2.2. Vliv prostředí na rozvoj deprese	5
2.2.1. Vliv stresu v rané fázi života	6
2.2.2. Vliv stresu v dospělosti	6
2.3. Kortizol a receptory pro glukokortikoidy	7
2.3.1. Genomické účinky	9
2.3.2. Negenomické účinky	9
3. Mitochondrie	11
3.1. Dědičné poruchy mitochondrií, deprese a depresivní symptomy	13
3.2. Deprese a komorbidní onemocnění	14
3.3. Oxidativní stres – ROS produkce	15
3.4. Vliv antidepresiv na mitochondrie	18
3.4.1. Zánětlivé biomarkery u MDD	18
3.4.2. Vliv léčby antidepresivy na energetický metabolismus	19
4. Vývoj nových léků na depresi cílících na mitochondriální funkci	20
4.1. Látky působící na mitochondriální energetiku	20
4.2. Antidepresivní účinky antioxidantů	22
Závěr	24
Přehled použité literatury	25

1. Úvod

Deprese je časté a chronické psychiatrické onemocnění postihující alespoň jednou v životě přibližně 20% světové populace (Gerhard et al., 2016; Ledford, 2014). Osoba trpící depresí jeví znaky neschopnosti prožívat radost, apatie, nedostatku motivace, ruminace, a celkového narušení sociálního života. Kromě výrazného snížení kvality života postižených pacientů snižuje deprese práceschopnost a tím je i ekonomickou zátěží pro zdravotnictví a stát. Navíc vede ke zvýšení rizika sebevraždnosti a tím představuje i vážný lidský problém (Sadock, 2009). Deprese má charakteristické vnější symptomy, ovšem její vnitřní, fyziologické znaky jsou často nejednoznačné. Důležitou roli v patogenezi MDD hraje chronický stres způsobující dysregulaci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (angl. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*; HPA osa) regulující uvolňování kortizolu, porucha rovnováhy neuropřenašečů a neuromodulátorů (např. serotonin, noradrenalin, dopamin) a nerovnováha mezi prozánětlivými a protizánětlivými cytokiny (Allen et al., 2018; Vlainić et al., 2016). Depresivní onemocnění bývají léčena skupinou léků, nazývaných antidepresiva. Nejčastěji se jedná o inhibitory zpětného vychytávání serotoninu či noradrenalinu. Není výjimkou, že podání antidepresiv často nevede k plné kompenzaci stavu pacienta. Ke zlepšení stavu u pacientů trpících depresí také přispívá psychoterapie, která má na depresi malý, ale významný účinek (Cuijpers et al., 2010, 2014). Psychoterapie, (např. kognitivně-behaviorální terapie; KBT nebo interpersonální psychoterapie; IPT) je účinná při léčbě chronické deprese, ale pravděpodobně není tak účinná jako farmakoterapie samotná (Cuijpers et al., 2008, 2010). K solidnímu trvalému účinku u pacientů s depresí vede kombinovaná léčba (Cuijpers et al., 2010; Karyotaki et al., 2016). Celkově jsou ale v současné době dostupné způsoby léčby omezeny nízkou mírou účinnosti, časovým odstupem nástupu účinku a nežádoucími vedlejšími účinky (Gerhard et al., 2016). Hlubší porozumění patofyziologie deprese umožní lepší vývoj efektivnějších léčiv a terapeutických postupů.

Jedním z méně známých neurobiologických znaků deprese je narušení energetického metabolismu v mozku. U pacientů s depresí byly opakovaně pozorované odlišnosti v mozkové bioenergetice v porovnání se zdravými jedinci. Mitochondrie, orgány zodpovědné kromě tvorby ATP, také za tvorbu volných kyslíkových radikálů, se tak staly potenciálním kandidátem příčiny vzniku patologických změn u deprese. Mitochondrie jsou zásadními organelami neuronů a jejich narušená funkce bývá často viditelná dříve, než dojde k samotnému nástupu deprese (Allen et al., 2018). Mitochondriální dysfunkce u pacientů s

depresí je součástí recentních hypotéz o etiologii deprese (Sharma and Akundi, 2018). Také se o mitochondriích uvažuje jako o terapeutickém cíli některých typů deprese (Burroughs and French, 2007). V dnešní době se stále více rozvíjí oblast nazývaná mitochondriální medicína, jejíž podstata spočívá v ochraně a zlepšení funkce mitochondrií a tím pádem i zmírnění či dokonce předejití různých onemocnění spojených s mitochondriální dysfunkcí (Liu et al., 2009).

V této bakalářské práci se zabývám problematikou depresivních onemocnění a s tím spojenou patofyziologií mitochondrií vyskytující se u pacientů trpících depresí. Také se zabývám aktuálními typy antidepresiv či dalšími látkami k potenciálnímu budoucímu použití v léčbě depresivních poruch. Podrobné prozkoumání mitochondriální dysfunkce u deprese by mohlo vést k objevu nových látek účinných na některé typy deprese.

2. Deprese

Deprese, tedy její forma označovaná někdy nepřesně jako 'klinická' nebo 'velká' deprese (angl. *major depressive disorder*; MDD), patří mezi poruchy nálady (afektivní poruchy). Depresi charakterizují příznaky emoční, behaviorální, kognitivní a fyzické (La Pia, 2009). Projevuje se dlouhodobými pocity smutku, melancholie, neschopností projevovat radost a pozitivní emoce, problémy se spánkem, nechutenstvím či přejídáním, únavou, zhoršenou pamětí, sociálním stažením nebo bezdůvodnou bolestí. Vede k narušení běžného každodenního života. V současné době se jedná o velice častou a nezdědka invalidizující poruchu, která má významný dopad na sociální, profesní i duševní pohodu jedince (Bansal and Kuhad, 2016; Kaufman et al., 2001). Deprese má celoživotní prevalenci téměř 20% (Brown et al., 2004).

2.1. Diagnóza deprese

Diagnóza deprese není zcela jednoznačná. Depresi nelze diagnostikovat pomocí objektivních diagnostických testů, ale spíše podle několika proměnlivých symptomů. Proto by neměla být chápána jako samostatná porucha, ale jako heterogenní syndrom skládající se z mnoha poruch, odlišných příčin a patofyziologií (Nestler et al., 2002).

Depresivní porucha je dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) popsána jako depresivní fáze, která může probíhat v lehké, střední nebo těžké formě.

Mírnější příznaky deprese jsou klasifikovány jako dystymie, přestože mezi dystymii a depresí není přesně určená hranice (Nestler et al., 2002). Dystymie je dle definice MKN-10 chronické zhoršení nálady, trvající alespoň několik let, které ale není natolik těžké nebo jednotlivé periody nejsou dostatečně dlouhé, aby opravňovaly k diagnóze těžké, středně těžké nebo lehké formy periodické depresivní poruchy.

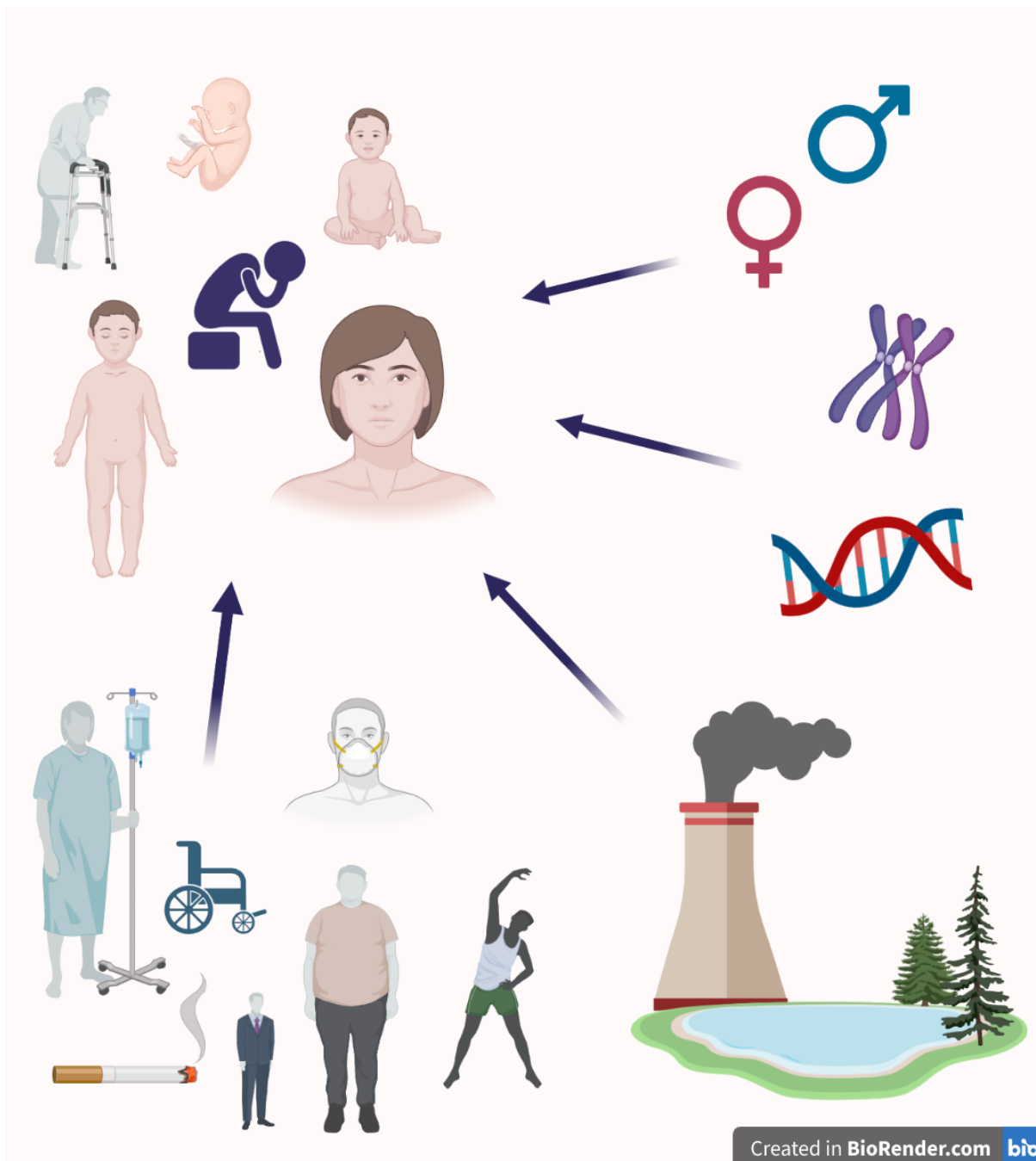
V depresivní fázi má nemocný zhoršenou náladu, sníženou energii a aktivitu. Dle formy depresivní poruchy dochází u nemocného k výskytu alespoň některých z následně uvedených symptomů dle definice MKN-10. Jedinec má narušen smysl pro zábavu, osobní zájmy a schopnost koncentrace. Po minimální námaze se objevuje únava. Je narušen spánek a zhoršená chuť k jídlu. Nemocný trpí zhoršeným sebehodnocením a sebedůvěrou. Zhoršená nálada se v časovém průběhu příliš nemění, nereaguje na okolní změny. Může být provázena somatickými symptomy, jako je ztráta zájmů a pocitů uspokojení. Ranní probouzení je o několik hodin dříve před obvyklou hodinou. Příznaky jsou často horší ráno. Je zřetelná

psychomotorická retardace anebo agitovanost. Mohou být přítomny ztráta chuti k jídlu, hubnutí a ztráta libida.

Podle počtu a tíže příznaků je možno fázi hodnotit jako lehkou (mírnou), střední nebo těžkou. V lehké formě jsou přítomny alespoň dva až tři shora zmíněné příznaky. Nemocný je z toho obvykle deprimován, ale většinou je schopen se účastnit běžných denních aktivit (MKN-10). Ve střední formě jsou obvykle přítomny čtyři a více shora zmíněné příznaky. Pacient má potíže s běžnou denní činností (MKN-10). MDD, čili těžká depresivní fáze bez psychotických příznaků je definována jako fáze deprese s celou řadou výše vyjádřených příznaků, které pacienta skličují, typická je ztráta sebehodnocení a pocit beznaděje a viny. Suicidální myšlenky a pokusy jsou časté a většinou jsou přítomny i somatické příznaky, jako je ztráta zájmů a pocitů uspokojení (MKN-10).

V rozvoji deprese hraje roli pohlaví, genetické vlohy, životní události a vlivy prostředí, a to v dětství, dospívání i v dospělosti (McGuffin et al., 2003; Vlainić et al., 2016). Výskyt deprese je až 2x častější u žen než u mužů (Sadock, 2009). U žen je oproti mužům vyšší pravděpodobnost, že bude docházet k návratu deprese po jejich uzdravení (Birmaher et al., 2004). Věk nástupu deprese se historicky posouvá do nižšího věku a propuknutí onemocnění je často spojeno s významnými životními událostmi postiženého (Williams et al., 2002). Mladiství trpící depresí mají více predispozičních problémů včetně větší rodinné anamnézy duševních chorob, zneužívání alkoholu a psychiatrických problémů (Williams et al., 2002). Deprese často doprovází většinu poruch orgánových systémů (např. diabetes, rakovina, chronická obstrukční plicní nemoc) a různá onemocnění (např. bipolární afektivní porucha, schizofrenie, Alzheimerova nemoc).

Vliv na rozvoj deprese má také nezdravý životní styl a významným rizikovým faktorem je chronický stres, který ovlivňuje bioenergetiku organismu (Xie et al., 2020). MDD má nejednoznačný neurobiologický základ a přesná patofyziologie deprese je stále neznámá (Bansal and Kuhad, 2016; Jang et al., 2004).



Obr. 1 - Faktory ovlivňující depresi. Vlastní ilustrace s využitím Biorender.com. Na rozvoj deprese má vliv mnoho faktorů a to v prenatálním období, dětství, dospívání, v dospělosti i stáří. Mezi hlavní faktory spadá pohlaví, genetické vloh, životní události, včetně životního stylu, a vlivy prostředí.

2.2. Vliv prostředí na rozvoj deprese

Preklinický i klinický výzkum vlivu prostředí na zdraví jedince poukazuje na řadu faktorů, které mohou zvyšovat riziko propuknutí depresivního onemocnění. Mezi závažnými nepříznivými životními zkušenostmi a následnou MDD existuje prokazatelná souvislost

(Mazure, 1998). Značný vliv na pozdější rozvoj MDD v dospělosti má vystavení stresovým událostem v raném období života. Mezi vývojově vázané faktory patří rodinné prostředí, životní události a kvalita života v rodině (Kaufman et al., 2001). Společným jmenovatelem nepříznivých životních událostí je stres. Stres je reakcí organismu na mimořádné zátěžové situace psychického i fyzického charakteru.

2.2.1. Vliv stresu v rané fázi života

Prenatální i postnatální stres a nepříznivé faktory v rané fázi vývoje (angl. *early-life adversities*) mohou v dospělosti vést ke vzniku depresivní poruchy (Głombik et al., 2018). Pozitivní interakce s matkou v dětství vede k psychické pohodě jedince v dospělosti (Amiri et al., 2016). Emoční stres v raném životě může zvyšovat riziko rozvoje psychiatrických poruch včetně deprese v dospělosti (Amiri et al., 2016). Stres nebo zneužívání v dětství zvyšuje funkci HPA osy řídící kortizol a souvisí s menším objemem hipokampu a přední cingulární kůry (angl. *anterior cingulate cortex*; ACC) (Inoue et al., 2013).

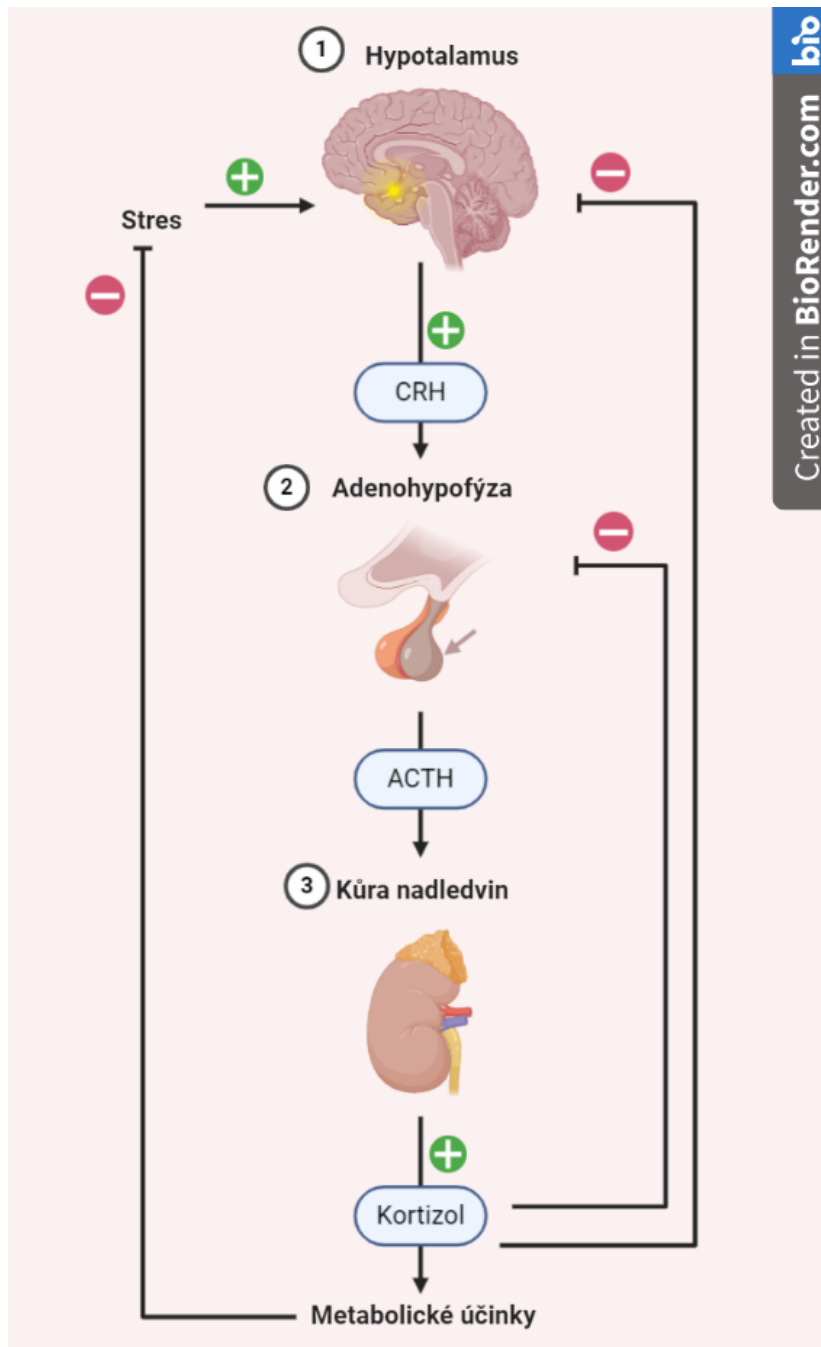
2.2.2. Vliv stresu v dospělosti

Stres může být faktorem zvyšujícím riziko deprese jak v dospělosti, tak v prenatálním vývoji. Nevládnutý stres zvyšuje pocity hněvu, napětí a únavy a snižuje pocity vitality (Markus et al., 2000). Na depresi má také značný vliv pocit osamělosti a nedostatek přátelských interakcí (Nangle et al., 2003; Williams et al., 2002). Mezi stresové faktory vedoucí k depresi spadá také dlouhodobý stres např. z nezaměstnanosti (Choi and Lee, 2013) a užívání návykových látek, nejčastěji se jedná o alkohol, tabák a konopí (Garey et al., 2020). Alkohol je depresogen vyvolávající při závislosti abstinenční příznaky, ovšem i problémy závislosti na alkoholu v minulosti (po odeznění abstinenčních příznaků) zvyšují riziko rozvoje současné MDD více než čtyřikrát (Fergusson et al., 2009; Hasin and Grant, 2002). Riziko rozvoje deprese zvyšuje nedostatek fyzické aktivity, naopak cvičení a fyzická aktivita mají příznivé účinky na depresivní příznaky, které jsou srovnatelné s účinky při léčbě antidepresivy (Dinas et al., 2011; Greden, 2003; Roger et al., 2017).

Přibližně 50% pacientů s poruchou nálady vykazuje hyperkortizolismus (Medina et al., 2013). Kortizol je u člověka hlavním stresovým hormonem ze skupiny glukokortikoidů. Jeho hlavním cílem je mobilizace organismu při stresové zátěži, čehož dosahuje především díky svým účinkům na energetický metabolismus.

2.3. Kortizol a receptory pro glukokortikoidy

Chronický stres vyvolává řadu změn ve funkci mozku, z nichž některé jsou zprostředkovány působením glukokortikoidů, především kortizolu (Allen et al., 2018; de Souza Mota et al., 2017). Celkový systém působení kortizolu v těle je řízen osou hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA osa). Chronický stres zvyšuje hladinu kortizolu v tkáních, včetně tkáně mozkové. Kortizol je steroidní hormon patřící do skupiny glukokortikoidů tvořených kůrou nadledvinek (Kulkarni et al., 2016). U zdravého jedince je po situaci vyvolávající stres spuštěna stresová osa uvolněním kortikotropin-uvolňujícího hormonu (angl. *corticotropin-releasing hormone*; CRH) z paraventriculárního jádra hypotalamu, který vede k sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z adenohipofýzy. ACTH zpětnovazebně reguluje sekreci CRH (Sachar et al., 1973). ACTH se uvolňuje do krevního oběhu a vede k syntéze a uvolňování kortizolu (u hlodavců je dominantní kortikosteron). Kortizol zpětně ovlivňuje uvolňování CRH (Sachar et al., 1973). Dlouhodobé zvyšování hladin glukokortikoidů způsobuje neuronální dysfunkci, snižuje hustotu synapsí a zhoršuje plasticitu neuronů (Bansal and Kuhad, 2016; Merkulov et al., 2017). Snížená citlivost na glukokortikoidy (glukokortikoidová rezistence), která se vyvíjí v důsledku opakovaného/chronického stresu, je jednou z charakteristických vlastností psychopatologií vyvolaných stresem (Merkulov et al., 2017).



Created in BioRender.com **bio**

Obr. 2 - Osa HPA. Nákres inspirován z (Kulkarni et al., 2016). Činnost osy HPA je inhibována negativní zpětnou vazbou vysokými hladinami glukokortikoidů v krvi, tím se celý cyklus uzavírá a dochází k vyrovnání bazálních hladin, aby mohlo dojít k případné další aktivaci. Poškození této regulace mění bazální hladiny glukokortikoidů, dochází k narušení homeostázy a vzniku četných patofyziologií.

Stresová reakce probíhá odlišně v závislosti na pohlaví a může zahrnovat mitochondriální a synaptické změny, které mohou vést ke snížené tvorbě ATP až k buněčné smrti (de Souza Mota et al., 2017). Buněčná smrt bývá zprostředkována uvolněným signalizačním apoptickým

prvkem, cytochromem c (cyt c), který se při správné funkci mitochondrií účastní dýchacího řetězce, jako elektronový přenašeč (Zhang et al., 2006). Na funkci mitochondrií působí mimo jiné i zvýšené množství kortizolu, které může vést ke změnám potenciálu mitochondriální membrány, uvolnění cyt c do cytoplazmy a následnému vyvolání apoptózy (Zhang et al., 2006). V reakci na různé apoptotické stimuly lze mitochondriální membránový potenciál změnit genomickým a negenomickým účinkem kortizolu (Zhang et al., 2006).

2.3.1. Genomické účinky

Glukokortikoidy nasedají na glukokortikoidní receptory (GRs), které pak působí jako transkripční faktor regulující expresi genů v buněčném jádře a mitochondriích (Psarra and Sekeris, 2009; Stahn et al., 2007). Specifické GRs se nacházejí v cytosolu (Wira and Munck, 1970). Interakce receptorů s regulačními prvky mitochondriálního genomu a aktivace genové transkripce jsou základem steroidní a thyroïdní hormonální stimulace energetického výdeje (Psarra and Sekeris, 2009). Hlavní regulační sekvence mitochondrií pro zahájení transkripce a replikace je D-smyčka (D-loop), na expresi mitochondriálních genů se podílí např. RNA a DNA polymerázy (Fernández-Silva et al., 2003). Aktivované kortizolové receptory spouštějí transkripci proteinů zapojených v dlouhodobé odpovědi na stress (Psarra and Sekeris, 2009; Vijayan et al., 2003) např. interakcí receptorů s apoptotickými/antiapoptotickými faktory, aktivací syntézy RNA hepatocytů, inhibují aktivitu imunoregulačních transkripčních faktorů (Psarra and Sekeris, 2009). Bifázická odpověď stresového hormonu na glukokortikoidy je prokázána u mitochondrií na synapsích, ovlivňuje nervovou plasticitu a fyziologické odpovědi (Lupien et al., 2009). Nízká dávka kortikoidu zvyšuje mitochondriální funkce, synaptický růst, neurotransmise, učení a paměť, zatímco chronické, vyšší dávky vyvolávají inhibici těchto funkcí (Lupien et al., 2009). Rozsah fyziologických účinků stresu a glukokortikoidu závisí na dávce a trvání působení glukokortikoidu (Lupien et al., 2009).

2.3.2. Negenomické účinky

Cytosolický glukokortikoidní receptor se také účastní rychlých negenomických účinků kortizolu (Stahn et al., 2007). Při negenomickém působení dochází k účinkům trojího druhu. Za prvé, zvýšené hladiny kortizolu aktivují membránově vázané nebo jaderné GRs. Za druhé, aktivovaný cytosolický GR se přímo váže na mitochondriální membrány, aby reguloval jejich membránový potenciál (Stahn and Buttgerit, 2008; Stellato, 2004; Zhang et al., 2006). Za třetí, glukokortikoid působí přímo na buněčné struktury. Tyto negenomické mechanismy

zahrnují nespecifické interakce glukokortikoidů s buněčnými membránami, produkci molekul druhého posla a aktivaci signálních transdukčních drah (Stahn and Buttgerit, 2008; Stellato, 2004).

Ve všech případech ovlivňuje chronická stimulace kortizolem obsah GRs v buňkách, jejichž počet se časem zvyšuje, a hraje tak roli ve snižující se tkáňové citlivosti na kortizol během stresu (Psarra and Sekeris, 2009; Vijayan et al., 2003). Podobné transkripční a negenomické účinky mají i mineralokortikoidní receptory (MRs) v reakci na kortizol, kortikosteron a aldosteron (Gomez-Sanchez and Gomez-Sanchez, 2014). MRs jsou glukokortikoidy ve většině tkání aktivovány na bazálních úrovních, kdežto GRs na úrovních stresu (Gomez-Sanchez and Gomez-Sanchez, 2014). GRs a MRs jsou často exprimovány ve stejných buňkách, pracují ve shodě či protichůdně, a rovnováha jejich aktivity ovlivňuje buněčnou homeostázu a mnoho transkripčních událostí (Gomez-Sanchez and Gomez-Sanchez, 2014). Poměr aktivace MRs a GRs je zásadní pro normální funkci, zejména v mozku, kde se nacházejí nejvyšší koncentrace MRs (Gomez-Sanchez and Gomez-Sanchez, 2014; Medina et al., 2013; Otte et al., 2015). Změny hladin a funkčních interakcí MRs nebo GRs v mozku v oblastech kritických pro paměť, výkonné funkce a inhibici kortizolu mohou přispět k dysregulaci u MDD (Gomez-Sanchez and Gomez-Sanchez, 2014; Medina et al., 2013; Otte et al., 2015).

Hlavním znakem stresových neuropsychiatrických poruch, včetně deprese, jsou přerušené rytmy glukokortikoidů a tkáňová rezistence glukokortikoidních receptorů vůči signalizaci (Lupien et al., 2009). V patofyziologii MDD je typickým znakem nadměrná sekrece kortizolu (Bhagwagar et al., 2005; Brown et al., 2004; Burke et al., 2005). Hladina kortizolu je měřitelná ve slinách či v krevní plazmě. U osob s depresí bývá zvýšená ranní sekrece kortizolu po probuzení (Bhagwagar et al., 2005; Herbert, 2013). Dysfunkce osy HPA je dlouhodobě spojována s MDD avšak hodnota hodnocení kortizolu jako biologického měřítka patofyziologie nebo léčby MDD se stále diskutuje (Nandam et al., 2020).

K hodnocení hladiny kortizolu se donedávna používal dexametazonový supresní test (angl. *dexamethasone suppression test*; DST), který se obvykle používá k diagnostice Cushingova syndromu. Cushingův syndrom vzniká dlouhodobým nadměrným působením vysokých hladin kortizolu v organismu. DST je klinicky praktické měřítko hyperaktivity HPA osy (Coryell and Schlessler, 2001). Dexametazonový supresní test je založen na principu negativní zpětné vazby pomocí aplikace syntetického glukokortikoidu dexametazonu (DEX). DEX

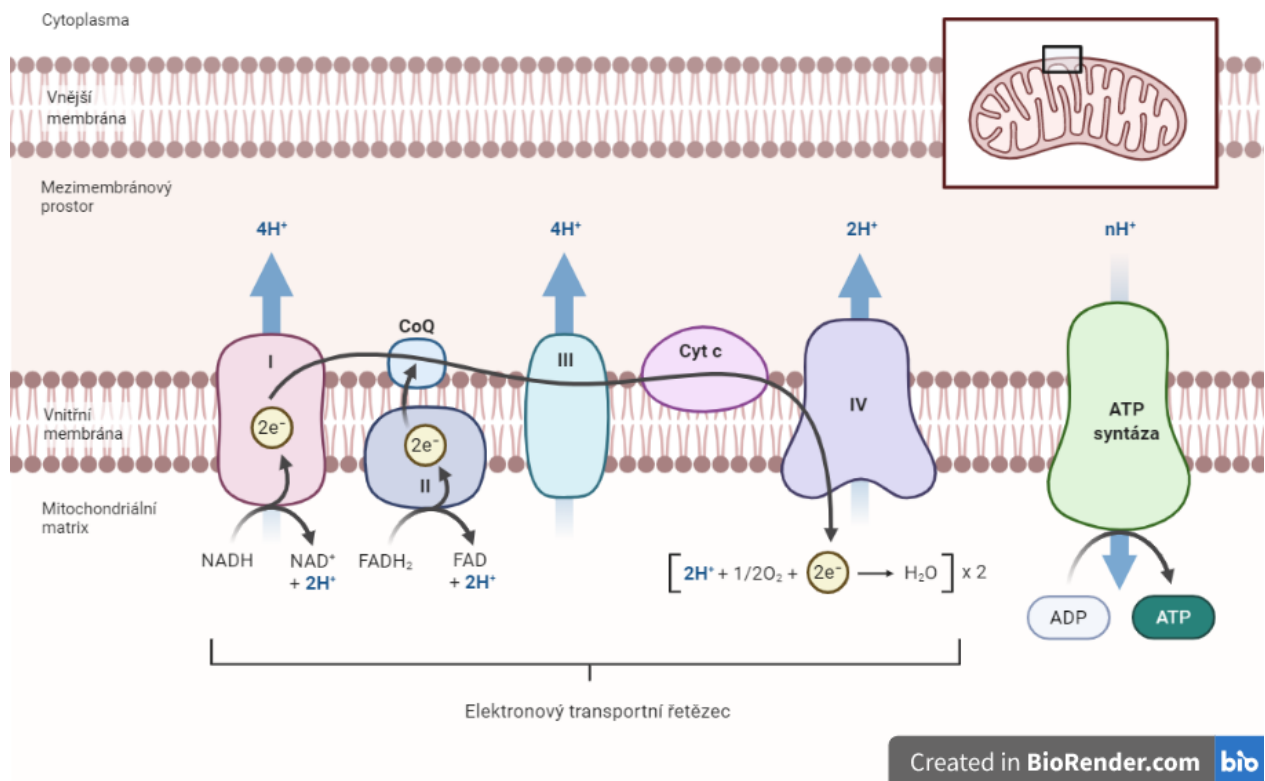
způsobí útlum osy ACTH-kortizol a pokles sekrece obou těchto hormonů. DST se u jedinců trpících depresí používal k vyhodnocení hladin a mechanismu zpětné vazby glukokortikoidů v hipokampu (Kaufman et al., 2001; Kaymak et al., 2010). Hladiny hormonů se měří z krve či moči porovnáním koncentrací ACTH a kortizolu před a po podání DEX. V případě potlačení produkce kortizolu po podání DEX je osa HPA neporušena. Nedojde-li k potlačení produkce kortizolu, jedná se pravděpodobně o patologickou hypersekreci ACTH či autonomní sekreci kortizolu (Brown, 2012). Ovšem citlivější a specifitější k abnormalitám osy HPA je kombinovaný test dexametazon/kortikotropin-uvolňující hormon (DEX/CRH test), který odhaluje již jemné narušení osy HPA (Kunugi et al., 2006; Watson et al., 2006). Oba testy měří stejný aspekt osy, ovšem použití DST pravděpodobně není nejlepší přístup k identifikaci abnormalit osy HPA (Kaymak et al., 2010; Watson et al., 2006). DEX/CRH test má pro svoji větší specifitu lepší diagnostické využití u pacientů s poruchou nálady (Kunugi et al., 2006; Watson et al., 2006).

Z výše popsaného vyplývá, že kromě buněčného jádra ovlivňuje kortizol prostřednictvím glukokortikoidních receptorů také mitochondrie. V další kapitole se proto zaměříme na jejich funkci ve vztahu k MDD.

3. Mitochondrie

Mitochondrie jsou semiautonomní buněčné organely s řadou životně důležitých funkcí. Jejich primární rolí je produkce energie v eukaryotické buňce (Fattal et al., 2006; Lang et al., 1999; Zammit et al., 2009). Mitochondrie jsou přítomny ve všech eukaryotických buňkách a ve všech částech buňky. V buňce se vyskytují v množství od jedné až do mnoha tisíc dle toho, kolik daná buňka potřebuje energie (Robin and Wong, 1988). Na mitochondrie jsou bohaté buňky s intenzivními metabolickými a transportními procesy. Energeticky nejnáročnějším orgánem v těle závislým na mitochondriální energii je mozek, který spotřebovává velké množství energie a není schopen ukládat velké množství energetických rezerv ve formě glykogenu (Allen et al., 2018; Pei and Wallace, 2018). Mozek je proto orgánem přednostně ohrožen mitochondriálním oxidačním stresem a apoptózou (Allen et al., 2018). Enzymatické systémy mitochondrií sloužící k tvorbě energie ve formě makroergických vazeb ATP (adenosintrifosfátu) oxidačními procesy zahrnují cyklus kyseliny citronové a dýchací řetězec. Mitochondrie hrají také důležitou roli při intracelulární signalizaci Ca^{2+} k zajištění membránové stability, udržování rovnováhy volných kyslíkových radikálů (angl. *reactive*

oxygen species; ROS) a také komplexních procesů neurotransmise a neuroplasticity (Bansal and Kuhad, 2016).



Obr. 3 - Elektronový transportní řetězec mitochondrie. Vlastní ilustrace s využitím šablony Biorender.com. Vnitřní fosfolipidová membrána má zvětšenou plochu zřasením v kristy, obsahuje membránové enzymatické komplexy (I, II, III, IV, V) elektronového transportního řetězce a je od vnější hladké membrány oddělena mezimembránovým prostorem. Vnitřní prostor mitochondrie je vyplněn gelovitou mitochondriální matrix obsahující např. enzymy, mtDNA, granula, a ribozómy.

Při aerobním dýchání dochází v buněčném cytosolu ke glykolýze, následně probíhá Krebsův (citrátový) cyklus v mitochondriální matrix a na vnitřní mitochondriální membráně oxidativní fosforylace v elektron-transportním řetězci (angl. *mitochondrial electron transport chain*; mtETC). Mitochondriální ETC spojuje oxidaci NADH a $FADH_2$ s protonovým čerpáním přes vnitřní mitochondriální membránu, z čehož výsledný elektrochemický gradient se používá pro syntézu ATP pomocí ATP syntázy (Perales-Clemente et al., 2008). Ústřední roli v toku elektronů mtETC hraje oxidoreduktáza koenzym Q10 (CoQ) neboli ubichinon (Perales-Clemente et al., 2008). Elektronový přenašeč v dýchacím řetězci cytochrom c oxidáza neboli komplex IV oxiduje cytochrom c (cyt c) a vzniklou energii využívá k tvorbě protonového gradientu napříč membránou.

Mitochondrie může na základě různých podnětů vyvolat apoptózu otevřením mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP), který umožňuje uvolnění apoptózu indukujícího faktoru a translokaci cytochromu c do cytosolu (Tiwari et al., 2002).

Hlavními modulátory mitochondriálních funkcí jsou thyroidní a steroidní hormony, včetně estrogeneru, tyroxinu a glukokortikoidu (Psarra and Sekeris, 2009; Roy et al., 2004). Detekce steroidních a thyroidních receptorů v mitochondriích, prokázala jejich přímý účinek na mitochondriální funkce (Psarra and Sekeris, 2009). Elementy reagující na steroidní hormony se nacházejí v mitochondriálním genomu (Roy et al., 2004).

Mitochondrie jsou orgány vykonávající řadu funkcí, následkem čehož může docházet také k řadě dysfunkcí. V případě narušení mitochondriální funkce dochází následně k řadě různých zdravotních komplikací (Lang et al., 1999). Zásadním následkem dysfunkce mitochondrií bývá nadměrná tvorba či špatné odbourávání volných kyslíkových radikálů (ROS). Neurotoxická vyvolaná nadměrnou produkcí NO může být zprostředkována mitochondriální dysfunkcí vedoucí k nedostatku energie (Bolaños et al., 2002; Heales and Bolaños, 2002). Příčinou určitých tříd mitochondriálních poruch mohou být také funkční vady v importu a třídění proteinů (Bauer et al., 2000). Poruchy mitochondrií mají spojitost s mnoha psychickými i fyziologickými poruchami, přispívají k velkému spektru neurologických onemocnění a zejména k výskytu deprese (Allen et al., 2018; Pei and Wallace, 2018).

3.1. Dědičné poruchy mitochondrií, deprese a depresivní symptomy

Mitochondrie se dědí po mateřské linii a na jejich DNA dochází k častým mutacím, které jsou asociovány s rozvojem neuropsychiatrických poruch. Mitochondriální genetický materiál má svůj vlastní replikační systém odděleně od systému jaderného genomu. Nejdůležitější geny mitochondriální bioenergetiky jsou umístěné v mtDNA, nikoli v jaderné DNA.

Na mitochondriální DNA dochází k častým mutacím, kterým se mitochondrie brání velkým počtem repetitivních sekvencí mtDNA. I přesto mutace v mtDNA způsobují mnoho chorob. Tyto mutace mohou být spontánní, zděděné, nebo mohou být výsledkem dědičných jaderných defektů v genech, které udržují mtDNA (Copeland, 2008; Scarpulla, 2008). Různé částečné defekty genů jaderné DNA nebo mtDNA či jejich kombinace jsou dostatečné k vyvolání neuropsychiatrických poruch (Pei and Wallace, 2018). Mitochondriální genetická onemocnění mohou být důsledkem defektů mtDNA ve formě delecí, bodových mutací nebo deplece, které v konečném důsledku způsobují narušení oxidační fosforylace (Copeland, 2008).

Psychiatrické poruchy, jako jsou poruchy nálady, jsou často popsány v anamnéze pacientů s mitochondriálními chorobami (Kato et al., 2011). Deprese má spojitost s mitochondriální dysfunkcí v různých oblastech mozku (Bansal and Kuhad, 2016). U jedinců trpících psychiatrickými onemocněními včetně deprese, lze identifikovat heteroplazmické delece mtDNA (mutací je postižena pouze část molekul mtDNA), což naznačuje, že psychiatrické příznaky jsou u těchto pacientů spojeny s mitochondriální dysfunkcí (Kato et al., 2011).

Většina poruch je spojena s poruchami energetické funkce mitochondrií a postihuje zejména nervový systém a zrak a sluch. Mezi tato onemocnění patří například *mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (MNGIE)*, kdy se jedná o velmi vzácné autozomálně recesivně dědičné heterogenní multisystémové onemocnění vznikající vícenásobnou delecí, bodovou mutací či deplecí mtDNA, které jsou spojeny s různými somatickými příznaky např. oftalmoparézou, čili částečným ochrnutím zrakových svalů, periferní neuropatií, gastrointestinálními symptomy se střevní dysmotilitou a myopatií svalů způsobenou histologicky abnormálními mitochondriemi (Hirano et al., 1994; Kato et al., 2011; Shoubridge, 2001). MNGIE mohou doprovázet deprese či úzkosti, ovšem může se jednat o druhotné následky spojené s onemocněním (Pacitti et al., 2018). Dále jde např. o *progresivní externí oftalmoplegii (PEO)*, což je dědičné mitochondriální heterogenní onemocnění s vícenásobnou delecí v mtDNA, mezi příznaky patří intolerance fyzické zátěže, šedý zákal, atrofie zrakového nervu, ztráta sluchu, smyslová axonální neuropatie, parkinsonismus a deprese (Shoubridge, 2001; Takata et al., 2011). Souvztažnost psychiatrických symptomů včetně poruchy nálady, kognitivního poškození, psychózy a úzkosti zahrnuje také *Kearnsův-Sayreho syndrom* s rozsáhlou mutací mtDNA (Anglin et al., 2012), který se začíná projevovat již v dětství například svalovou slabostí, oftalmoplegií, kardiomyopatií, poruchami růstu nebo diabetem. Také mutace mtDNA spojována s myoklonální epilepsií a otrhanými červenými vlákny (angl. *ragged red fibres*) nazývaná také *syndrom MERRF* se začíná projevovat v dětství epilepsií, kardiomyopatií, gastrointestinální poruchou, svalovou slabostí (při svalové biopsii jsou viditelná otrhaná červená vlákna vedoucí k názvu *ragged red fibres*), sluchovým postižením, migrénou nebo psychiatrickými poruchami (Altmann et al., 2016).

3.2. Deprese a komorbidní onemocnění

Deprese je často komorbidní s jiným chronickým metabolickým onemocněním (Renn et al., 2011). Mezi hlavní příčiny rozvoje chronických metabolických onemocnění spadá nezdravé

chování, jako je hyperkalorická strava a nedostatek fyzické aktivity, což může u daného jedince zvýšit pravděpodobnost rozvoje cukrovky 2. typu (Renn et al., 2011). Depresivní znaky jeví zhruba 20% lidí s diabetem po celém světě a deprese nepříznivě ovlivňuje kvalitu života a výsledky léčby cukrovky (Snoek et al., 2015). Pro depresi typické změněné patofyziologické procesy, jako je zvýšená produkce kortizolu a zánětlivé procesy, mohou zvýšit riziko vzniku diabetu (Renn et al., 2011). Korelace diabetu s depresí je evidentní (Daniele et al., 2013). V některých případech bývá diabetes II. typu následkem poškození mtDNA (Liu et al., 2009; Rolo and Palmeira, 2006). Mezi významné diabetické komplikace a zároveň prediktory deprese patří přítomnost diabetické nohy, kardiovaskulární onemocnění, oční komplikace a erektilní dysfunkce (Albasheer et al., 2018). Děti s diabetem I. typu mají dvojnásobně vyšší prevalenci deprese a adolescenti až trojnásobně vyšší v porovnání s mládeží bez diabetu (Grey et al., 2002). Kromě diabetu existuje vysoký stupeň komorbidit mezi depresivními a *kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními poruchami*. Kardiovaskulární a cerebrovaskulární poruchy zvyšují riziko rozvoje depresivních poruch a naopak neléčená deprese zvyšuje riziko rozvoje vaskulárních poruch (Rihmer, 2009). Dlouhodobá léčba depresivních poruch významně snižuje nejen riziko sebevražedného chování, ale také šanci na kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditu a úmrtnost, navíc komorbidní deprese prodlužuje dobu zotavení a zhoršuje účinky kardiovaskulárních poruch (Rihmer, 2009).

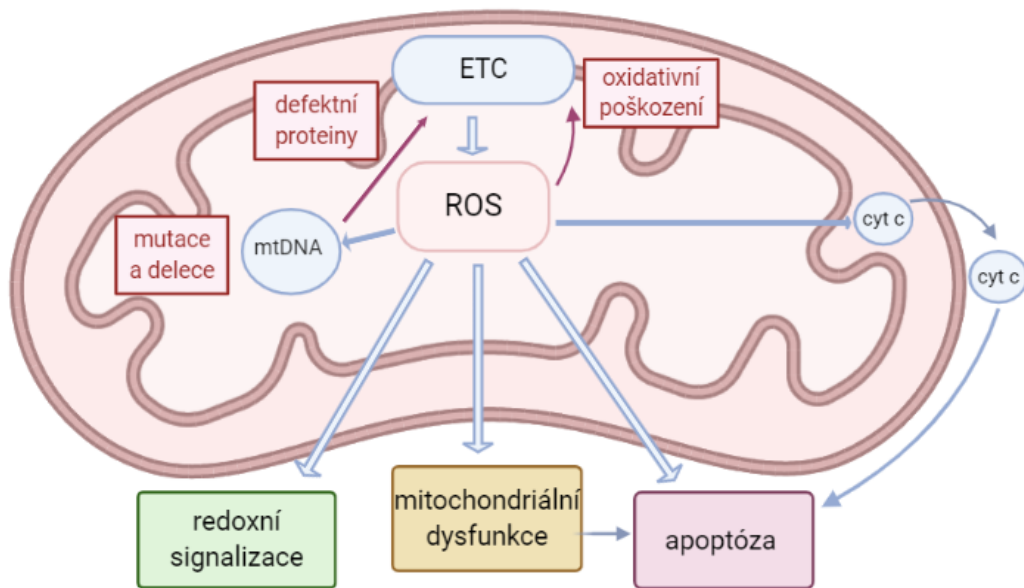
Rostoucí množství důkazů naznačuje, že zánět, mitochondriální dysfunkce a oxidační antioxidační nerovnováha pravděpodobně zastupují významnou roli ve vývoji a progresi deprese (Czarny et al., 2018). Mitochondriálně závislé faktory ovlivněné během deprese jsou mitochondriální dynamika a metabolismus, respirační aktivita a oxidační stres (Sharma and Akundi, 2018).

3.3. Oxidativní stres – ROS produkce

Při oxidačním stresu dochází k tvorbě volných kyslíkových radikálů (ROS). Přestože ROS plní důležitou signalizační funkci, je nutné tvorbu ROS regulovat: v nadbytečném množství mohou mít na buňky toxický vliv. Nejčastěji dochází ke vzniku superoxidu ($O_2^{\bullet-}$), peroxidu vodíku (H_2O_2) a hydroxylového radikálu ($\bullet OH$). K mitochondriálním ROS přispívají také nitroxylové radikály, reaktivní druhy dusíku (Degli Esposti, 2002).

Mitochondrie jsou součástí buňky nejvíce ohrožené působením volných kyslíkových radikálů. K tvorbě ROS dochází v rámci oxidační fosforylace jakožto vedlejších produktů spotřeby

molekulárního kyslíku v elektronovém transportním řetězci (Fernández-Checa et al., 1998). Reaktivní druhy kyslíku jsou vytvářeny „únikem elektronů (angl. *electron leakage*)“ z respiračního řetězce (Ngo et al., 2013) a jejich tvorba přispívá k retrogradní redoxní signalizaci z organely na cytosol a jádro (Murphy, 2009). Porucha řetězce přenosu elektronů může vést ke ztrátě membránového potenciálu, nedostatku ATP, uvolnění faktorů schopných iniciovat apoptózu a otevření pórů prostupnosti (Bolaños et al., 2002). Nadbytek ROS ohrožuje mitochondriální funkci a integritu (Allen et al., 2018; Liu et al., 2009). Oxidační stres má značný podíl na neurodegeneraci a je rozhodujícím faktorem v patogenezi neurodegenerativních chorob, kam bývá řazena i deprese (Adam-Vizi, 2005; Gibson and Zhang, 2002). Ačkoliv ROS narušuje širokou škálu biologických molekul včetně lipidů, proteinů a DNA, hraje také zásadní roli při udržování aerobního života (Inoue et al., 2005). ROS má signalizační úlohu v buňce. Proto je ho pro klasické fungování těla zapotřebí určité množství, v nadměrném množství ale přispívá ke stárnutí, rozvoji zánětů a chronických degenerativních onemocnění (Liu et al., 2009). Proto je eliminace oxidativně modifikovaných proteinů klíčovým procesem při udržování buněčné homeostázy, zejména při stresu (Ngo et al., 2013). Pro redukci ROS jsou v mitochondriích a cytosolu přítomny antioxidanty včetně glutathionu (GSH) a antioxidační enzymy jako je např. na obou stranách membrán superoxid dismutáza (SOD), glutathion peroxidáza (GPx) a Lon proteáza v matrix (Adam-Vizi, 2005; Inoue et al., 2005; Ngo et al., 2013).



Created in **BioRender.com** **bio**

Obr. 4 - Efekty ROS na mitochondrii. Nákres inspirovan z (Murphy, 2009). Volné kyslíkové radikály vznikající v ETC hrají roli v redoxní signalizaci. Při nadměrné produkci ROS dochází k poškození mtDNA a defektům v ETC což vede k mitochondriální dysfunkci či apoptóze. K apoptóze může dojít také prostřednictvím apoptického signálního prvku cytochromu c.

Chronický stres zahrnuje zvýšení koncentrace kyslíkových, respektive dusíkových radikálů; jejich vychýlení z rovnováhy má za následek porušení buněčné homeostázy a může vést i k rozvoji MDD. Odchytky v oxidačních a nitrosativních drahách jsou, spolu se zánětlivými procesy, klíčovými koreláty deprese (Maes et al., 2011). Při MDD se v plazmě nachází celkově nižší koncentrace klíčových antioxidantů jako je vitamin E, koenzym Q10, zinek a snížená enzymatická aktivita glutathionperoxidázy (Maes et al., 2011). Snížené množství antioxidantů může narušit ochranu před ROS a způsobit poškození mastných kyselin, proteinů a DNA oxidačním a nitrosativním stresem (Kowaltowski and Vercesi, 1999; Maes et al., 2011). Oxidační stres má také vliv na způsobení (auto) imunitní odpovědi organismu, což možná souvisí se zvýšenými hladinami plazmatických IgG protilátek proti oxidovanému nízkodenzitnímu lipoproteinu (LDL); a zvýšenou imunitní odpovědí zprostředkovanou imunoglobuliny IgM proti mastným kyselinám membrány (Maes et al., 2011).

Deprese je někdy řazena do spektra neurodegenerativních poruch, na což poukazují odchylky v oxidačních a nitrosativních drahách, které souvisí s neurodegenerativními procesy u deprese (Maes et al., 2011). Neléčená deprese výrazně zvyšuje riziko vzniku Alzheimerovy nemoci (Geerlings et al., 2000). Fenotypicky se deprese vyznačuje nedostatkem energie, problémy s koncentrací a únavou, a tyto příznaky mohou být částečně vysvětleny sníženou dostupností ATP v důsledku zhoršené mitochondriální funkce (Karabatsiakos et al., 2014).

Následkem reakce na chronický stres může docházet k mitochondriálním a synaptickým změnám, protože synapse jsou vysoce závislé na dodávce mitochondriálního ATP. Tyto procesy mohou vést až k apoptóze neuronů a následným projevům deprese (Choi and Lee, 2013; Merkulov et al., 2017; de Souza Mota et al., 2017). Vzhledem k četnosti a pestrosti biologických jevů souvisejících s patofyziologií deprese bylo vyvinuto velké množství antidepresiv vykazujících odlišné farmakologické účinky (Vlanić et al., 2016). O nejdůležitějších aspektech antidepresiv s ohledem na mitochondrie pojedná následující kapitola.

3.4. Vliv antidepresiv na mitochondrie

Léčebné teorie deprese jsou nejednoznačné a založené na studiích zkoumajících psychosociální stres a stresové hormony, neurotransmitery, jako je serotonin, noradrenalin, dopamin, glutamát a kyselina gama-aminomáselná (GABA), neurotrofní faktory a cirkadiální rytmy (Hasler, 2010). Na základě některých depresivních symptomů spojených s dopaminem, serotoninem a noradrenalinem lze současně možnosti léčby antidepresivy zaměřit na specifické symptomy pacienta (Nutt, 2008).

Ovšem většinou pouze jeden ze tří subjektů, kterým je podáno standardní antidepresivum, dosáhne uzdravení, tedy plné remise (Kurian et al., 2009). Neschopnost dosažení úplného uzdravení z depresivních symptomů zvyšuje riziko chroničtějšího a oslabujícího průběhu onemocnění s častými návraty (Kurian et al., 2009).

3.4.1. Zánětlivé biomarkery u MDD

Pacienti s MDD vykazují zvýšené hladiny zánětlivých biomarkerů v periferní krvi, včetně zánětlivých cytokinů, u nichž bylo prokázáno, že vstupují do mozku a že se podílejí na metabolismu neurotransmiterů, neuroendokrinních funkcí a nervovém přenosu (Miller et al., 2009). U pacientů trpících depresí se zvýšenými zánětlivými biomarkery je větší

pravděpodobnost, že budou vykazovat rezistenci na léčbu, a v několika studiích byla antidepresivní terapie spojena se sníženými zánětlivými odpověďmi (Miller et al., 2009). Údaje od pacientů se zánětlivými poruchami, stejně jako od pacientů s depresí, naznačují, že inhibice prozánětlivých cytokinů nebo jejich signálních drah může zlepšit náladu a zvýšit odpověď na léčbu konvenčními antidepresivy (Miller et al., 2009).

Nicméně vliv antidepresiv na mitochondrie je velmi rozporuplný. Některé studie naznačují, že antidepresiva jsou inhibitory mitochondriálního metabolismu, zatímco jiné pozorují opak (Villa et al., 2017).

3.4.2. Vliv léčby antidepresivy na energetický metabolismus

Při výzkumu bioenergetické abnormality mozku při poruchách nálady u lidí byly hodnoceny účinky subchronické léčby desipraminem (tricyklické antidepresivum) a fluoxetinem (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu) na energetický metabolismus mozku (Villa et al., 2016). Léčba antidepresivy na somatických a synaptických mitochondriích modifikovala aktivity vybraných enzymů mitochondrií, vedoucí ke změnám v energetickém metabolismu mozkové kůry (Villa et al., 2016). Léčbou antidepresivy dochází ke zvýšení aktivity cytochromoxidázy u somatických mitochondrií, snížení aktivity malátu a glutamát-pyruvát transaminázy u synaptických mitochondrií a k selektivnímu účinku fluoxetinu na enzymy související s metabolismem glutamátu (Villa et al., 2016). Desipramin a fluoxetin vedou k úpravám mitochondriální bioenergetiky s ohledem na energetické požadavky presynaptických a postsynaptických kompartmentů v hipokampu (Villa et al., 2017).

Výzkumy deprese mitochondriální bioenergetiky prováděné na potkaních animálních modelech také prokázaly vliv antidepresiv na mitochondriální aktivitu. Desipramin a fluoxetin ovlivňují katalytickou aktivitu specifických enzymů u různých typů mitochondrií: u postsynaptických mitochondrií obě léčiva zvyšují cytochromoxidázu a glutamátdehydrogenázu, u intrasynaptických mitochondrií nedochází k ovlivnění celkové bioenergetiky, pouze u některých mitochondrií desipramin zvyšuje malátdehydrogenázu a snižuje aktivity komplexů elektronového transportního řetězce (Villa et al., 2017). Desipramin a fluoxetin tedy vedou k úpravám v mitochondriální bioenergetice s diferenciací v nesynaptických a intrasynaptických mitochondriích (Villa et al., 2017).

Chronické podávání antidepresiv imipraminu (tricyklické antidepresivum) a fluoxetinu (SSRI) má různý dopad na mitochondrie v hipokampu a frontální kůře dospělých jedinců

potkanů po prenatálním vystavení stresu (Głombik et al., 2017, 2018). Chronické podávání antidepressiv moduluje mitochondriální proteinový profil v hipokampu u potomků potkaních samic vystavených stresu v posledním týdnu březosti, přičemž mezi změny vyvolané imipraminem patří exprese proteinů související s regulací synaptické funkce, učení a paměti (Głombik et al., 2017). Podávání fluoxetinu zvyšuje expresi proteinů zapojených do zlepšování procesů učení a paměti, jakož i do mitochondriální biogeneze a obrany proti oxidačnímu stresu (Głombik et al., 2017).

Méně než 50% všech pacientů s MDD léčených v současnosti dostupnými antidepressivy vykazuje plnou remisi (Weckmann et al., 2017). V některých případech dokonce dochází po podání tricyklických antidepressiv ke zhoršení stavu (Kasahara et al., 2006). Přibližně jedna třetina pacientů trpících MDD navíc nereaguje na konvenční antidepressiva a vyvolává rezistenci na léčbu deprese (Weckmann et al., 2017). Proto se usiluje o lepší porozumění patofyziologie deprese a následně se cílí na další vývoj účinnějších antidepressiv.

4. Vývoj nových léků na depresi cílících na mitochondriální funkci

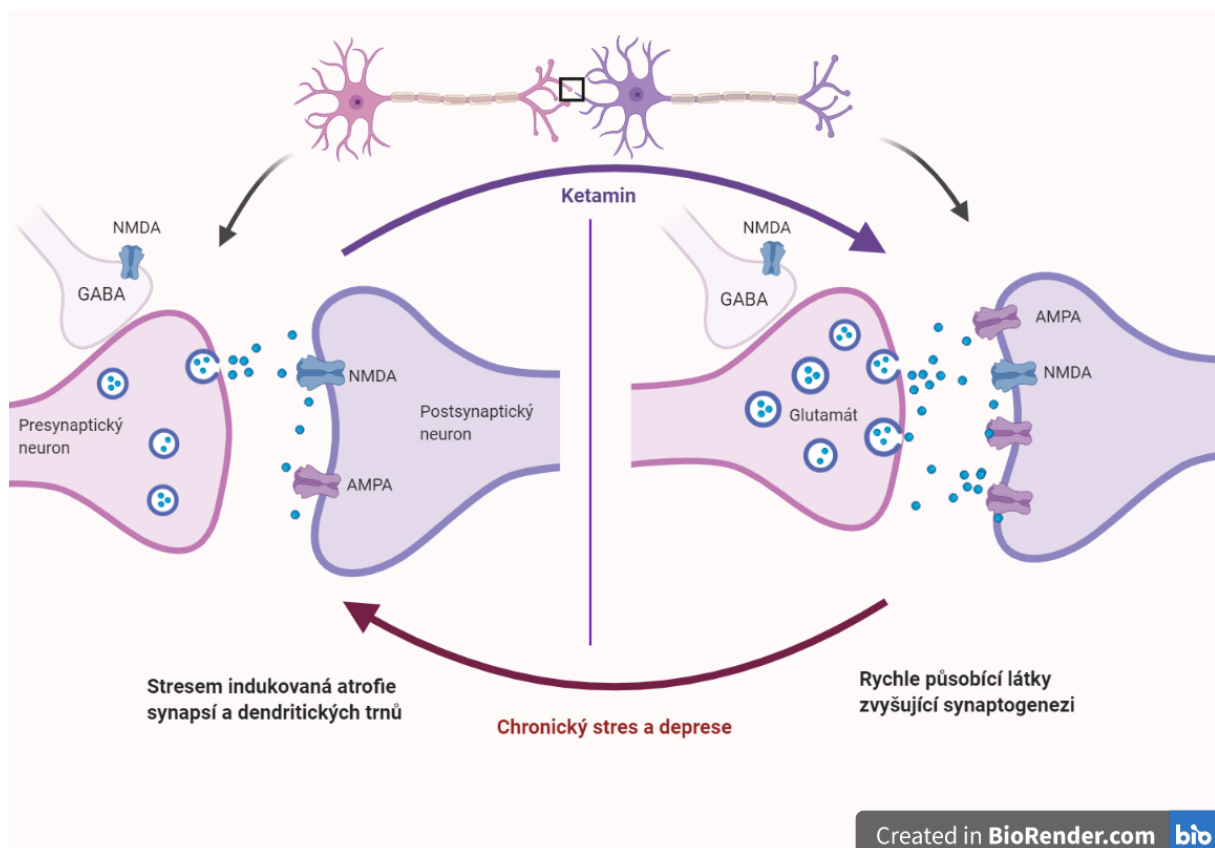
Antidepressivní terapie jsou spojovány s řadou vedlejších účinků fyzické i psychologické povahy (Fava et al., 2006). Míra úspěšnosti účinnosti monoaminových antidepressiv není uspokojivá z důvodu zpoždění účinnosti léčby, nedostatečnosti míry remise a vedlejších účinků, projevujících se např. apatií, únavou a nepozorností, zapomnětlivostí, obtížným hledáním slov, mentálním zpomalením, nárůstem tělesné hmotnosti, sexuální dysfunkcí nebo sedací (Evrensel et al., 2020). Následkem toho je neustálá snaha o vývoj nových antidepressiv.

4.1. Látky působící na mitochondriální energetiku

Velké úsilí je zaměřeno na výzkum antidepressivně působících látek s rychlým nástupem účinku, zejména u pacientů rezistentních na léčbu současně dostupnými antidepressivy. Tyto látky mohou zvrátit či zmírnit behaviorální a neuronální deficity chronického stresu a deprese (Browne and Lucki, 2013; Serafini et al., 2014; Weckmann et al., 2017), mají ovšem halucinogenní a někdy i neurotoxické vlastnosti, které jejich použití komplikují. Mezi tato činidla patří především ketamin, dizocilpin (MK-801) a fencyklidin (PCP). Jedná se o antagonisty glutamátového N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru působící na buněčnou energetiku.

Ketamin snižuje poměr metabolitů ATP a ADP, zvyšuje hladiny enzymů, které jsou součástí dráhy oxidační fosforylace, eliminuje poškození bílkovin rychlým snížením produkce ROS a podporuje hypotézu, že mitochondrie zprostředkovávají zásadní roli při zprostředkování antidepresivního působení, včetně rychlé reakce na ketamin (Weckmann et al., 2017). Podobně jako ketamin působí i MK-801 a PCP. U těchto látek byl objeven neurotoxický účinek při jejich pravidelném podávání (Olney et al., 1989). Neurotoxicita antagonistů NMDA receptorů následkem působení léků na neurony se označuje jako Olneyho léze.

Předpokládá se, že rychle působící antidepresiva, např. ketamin, zvrátí deficity vyvolané stresem indukci kaskády signálních událostí glutamátového neurotransmiteru. Ketamin působí blokadou NMDA receptorů umístěných na inhibičních neuronech s kyselinou GABA. To způsobuje disinhibici pyramidových buněk, což vede k velkému přenosu glutamátu. Zvýšené uvolňování glutamátu aktivuje receptory kyseliny α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové (AMPA), což vede k depolarizaci a přílivu vápníku do neuronu (Gerhard et al., 2016).



Obr. 5 - Působení ketaminu. Nákres inspirován z (Gerhard et al., 2016). Deprese a dlouhodobý stres způsobují atrofii synapsí a dendritických trnů v oblastech mozku souvisejících s depresí, jde především o hipokampus a prefrontální kůru. Předpokládá se, že rychle působící antidepresiva

např. ketamin zvrátí deficity vyvolané stresem indukcí kaskády signálních událostí glutamátového neurotransmiteru.

Diskutují se buněčné mechanismy, které jsou základem rychlého antidepresivního působení ketaminu a příbuzných látek, a také nové selektivní cíle glutamátového receptoru, které jsou bezpečnější a mají méně vedlejších účinků (Gerhard et al., 2016). Ketamin, MK-801 a PCP by mohli být účinná antidepresiva, avšak jejich použití při léčbě MDD komplikují jejich psychotomimetické a v případě MK-801 a PCP i neurotoxické vlastnosti (Browne and Lucki, 2013).

4.2. Antidepresivní účinky antioxidantů

Pacienti s depresí vykazují zvýšené zánětlivé biomarkery, depolarizaci mitochondriální membrány, oxidovanou mitochondriální DNA a vysoké hladiny jak centrálních, tak periferních ROS (Visentin et al., 2020). Účinek antidepresiv na tyto patofyziologie zůstává stále poměrně nejasný. Ve zvířecích modelech deprese tricyklická antidepresiva trvale zvyšují snížené hladiny antioxidantů a normalizují poškození způsobená procesy oxidačního a nitrosačního stresu v periferní krvi a mozku (Maes et al., 2011). Tricyklická antidepresiva inhibují zpětné vychytávání monoaminů ze synaptické štěrby do presynaptického zakončení neuronu a tím dochází ke zvýšení koncentrace mediátoru v synaptické štěrbině. Antioxidanty, jako je N-acetylcystein, zinek a sloučeniny napodobující aktivitu glutathion peroxidázy (GPx), vykazují antidepresivní účinky (Maes et al., 2011). Některé poruchy nálady zhoršené tricyklickou antidepresivní léčbou se dají následně zlepšit lithiem, stabilizátorem nálady (Kasahara et al., 2006). Pozitivní dopady v léčbě deprese by mohly mít i antioxidanty jako je kyselina askorbová (vitamin C), tokoferoly (vitamin E) a koenzym Q (Visentin et al., 2020). K podpoře funkce mitochondrií a tím pádem ke zlepšení jejich antioxidačního stavu a energetického metabolismu by se studie mohly zaměřit na udržení fyziologické rovnováhy zúčastněných systémů pomocí nutrientů (Rolo and Palmeira, 2006).

Řada neurodegenerativních poruch vykazuje abnormality v enzymech závislých na thiaminu (vitamin B1) (Gibson and Zhang, 2002). V buňkách se sníženým počtem enzymů závislých na thiaminu často dochází k vysoké hladině oxidačního stresu a následné apoptóze (Gibson and Zhang, 2002). Vzhledem k tomu, že má thiamin schopnost zvrátit některé procesy vedoucí k oxidačnímu stresu a účinky thiaminové deficience je možné zvrátit antioxidanty, tak je

potencionálně možné využít thiamin jako místně zaměřený antioxidant (Gibson and Zhang, 2002).

Fludrokortizon, agonista MRs, má příznivé účinky na verbální paměť a exekutivní funkce u pacientů s depresí a zdravých kontrol (Otte et al., 2015). Exprese MRs je nejvyšší v hipokampu a prefrontální kůře - v oblastech mozku kritických pro paměť a exekutivní funkce, které jsou nejvíce zasaženy u pacientů s MDD (Otte et al., 2015; Rock et al., 2014). Při studii pacientů trpících depresí léčených antidepresivem escitalopramem (SSRI) byl testován vliv agonisty a antagonisty mineralokortikoidních receptorů na výsledek léčby. Přídavná stimulace MRs fludrokortizonem snižuje hladiny plazmatického kortizolu a zrychluje léčebnou odpověď na standardní antidepresiva a naopak spironolakton, antagonist MRs, hladinu plazmatického kortizolu zvyšuje a tedy nepřispívá k léčbě (Otte et al., 2010). Čili stimulace MRs agonistou urychluje antidepresivní účinky SSRI, přinejmenším u pacientů, kteří reagují na antidepresivní léčbu (Otte et al., 2010).

MRs omezují aktivitu CRH a tím působí inhibičně na osu HPA (Gesing et al., 2001). Stimulace MRs proto může tlumit aktivitu CRH u pacientů s depresí, což podporuje zrychlenou antidepresivní odpověď (Otte et al., 2010). Porucha MRs má zásadní vliv při MDD a jejich stimulace může mít terapeutické využití vedoucí ke zlepšení kognitivních funkcí a snížení sekrece kortizolu u pacientů (Otte et al., 2015). Proto se stimulace MRs jeví jako nová příležitost pro kognitivní zlepšení zdraví a nemocí (Otte et al., 2015).

Závěr

Deprese je časté psychiatrické onemocnění s komplexní a stále nejednoznačnou patofyziologií. Ukazuje se, že nezanedbatelný podíl na rozvoji deprese má chronický stres působící mimo jiné na mitochondriální funkce vznikem volných kyslíkových radikálů. Dochází k poruchám mitochondriální energetiky, nedostatku energie a poruše buněčné integrity, zániku neuronů a následným afektivním a kognitivním problémům.

Současně užívaná antidepressiva, nejčastěji se jedná o inhibitory zpětného vychytávání dopaminu, serotoninu či noradrenalinu, vykazují neuspokojivé léčebné výsledky a zřídka kdy vedou k úplnému uzdravení pacienta trpícího depresí. Léčba deprese může být spolu s medikamenty doprovázena psychoterapií, ovšem ani to často nevede k úplné remisi. Rezistenci na léčbu deprese také vykazují pacienti se zvýšenými zánětlivými biomarkery v krvi, včetně cytokinů. Ke zmírnění deprese může vést inhibice prozánětlivých cytokinů nebo jejich signálních drah, což může následně zvýšit odpověď na léčbu konvenčními antidepressivy.

Vzhledem k nedostatečné léčbě se cílí na detailnější prozkoumání struktur porušených při depresi, zejména na komplexní porozumění mitochondriální funkce a struktur s ní souvisejících, je zde snaha o nalezení nových, účinných látek a dostatečné prozkoumání jejich působení v organismu. Látky působící na buněčnou energetiku se jeví jako poměrně účinné a rychle působící při léčbě deprese, avšak klinické užití těchto látek komplikují jejich psychotomimetické a neurotoxické účinky. Proto se diskutují buněčné mechanismy, které jsou základem rychlého antidepressivního působení ketaminu a příbuzných látek, jako je dizocilpin a fencyklidin, a také nové selektivní cíle glutamátového receptoru, které jsou bezpečnější a mají méně vedlejších účinků. Příznivý vliv na buněčnou energetiku a následné antidepressivní účinky vykazují antioxidanty, které napomáhají obnově mitochondriální funkce. Proto by při léčbě deprese mohlo být využito udržování rovnováhy pomocí nutrientů či zvýšení antioxidačních účinků. Řešením by mohla být určitá kombinace kroků vedoucím k vyléčení deprese a podpoře správné funkce organismu.

Přehled použité literatury

Adam-Vizi, V. (2005). Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: Contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. *Antioxidants Redox Signal.* 7, 1140–1149.

Albasheer, O.B., Mahfouz, M.S., Solan, Y., Khan, D.A., Muqri, M.A., Almutairi, H.A., Alelyani, A.M., and Alahmed, H.A. (2018). Depression and related risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus, Jazan area, KSA: A cross-sectional study. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 12, 117–121.

Allen, J., Romay-Tallon, R., Brymer, K.J., Caruncho, H.J., and Kalynchuk, L.E. (2018). Mitochondria and mood: Mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression. *Front. Neurosci.* 12.

Altmann, J., Büchner, B., Nadaj-Pakleza, A., Schäfer, J., Jackson, S., Lehmann, D., Deschauer, M., Kopajtich, R., Lautenschläger, R., Kuhn, K.A., et al. (2016). Expanded phenotypic spectrum of the m.8344A>G “MERRF” mutation: data from the German mitoNET registry. *J. Neurol.* 263, 961–972.

Amiri, S., Amini-Khoei, H., Mohammadi-Asl, A., Alijanpour, S., Haj-Mirzaian, A., Rahimi-Balaei, M., Razmi, A., Olson, C.O., Rastegar, M., Mehdizadeh, M., et al. (2016). Involvement of D1 and D2 dopamine receptors in the antidepressant-like effects of selegiline in maternal separation model of mouse. *Physiol. Behav.* 163, 107–114.

Anglin, R.E., Garside, S.L., Tarnopolsky, M.A., Mazurek, M.F., and Rosebush, P.I. (2012). The Psychiatric Manifestations of Mitochondrial Disorders. *J. Clin. Psychiatry* 73, 506–512.

Bansal, Y., and Kuhad, A. (2016). Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr. Neuropharmacol.* 14, 610–618.

Bauer, M.F., Hofmann, S., Neupert, W., and Brunner, M. (2000). Protein translocation into mitochondria: The role of TIM complexes. *Trends Cell Biol.* 10, 25–31.

Bhagwagar, Z., Hafizi, S., and Cowen, P.J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl).* 182, 54–57.

Birmaher, B., Williamson, D.E., Dahl, R.E., Axelson, D.A., Kaufman, J., Dorn, L.D., and Ryan, N.D. (2004). Clinical presentation and course of depression in youth: Does onset in childhood differ from onset in adolescence? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43, 63–70.

Bolaños, J.P., Almeida, A., Stewart, V., Peuchen, S., Land, J.M., Clark, J.B., and Heales, S.J.R. (2002). Nitric Oxide-Mediated Mitochondrial Damage in the Brain: Mechanisms and Implications for Neurodegenerative Diseases. *J. Neurochem.* 68, 2227–2240.

Brown, D.C. (2012). Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotropin. In *Clinical Pharmacology: Eleventh Edition*, (Elsevier Inc.), pp. 558–571.

Brown, E.S., Varghese, F.P., and McEwen, B.S. (2004). Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? *Biol. Psychiatry* 55, 1–9.

Browne, C.A., and Lucki, I. (2013). Antidepressant effects of ketamine: Mechanisms

underlying fast-acting novel antidepressants. *Front. Pharmacol.* 4 DEC.

Burke, H.M., Davis, M.C., Otte, C., and Mohr, D.C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30, 846–856.

Burroughs, S., and French, D. (2007). Depression and anxiety: Role of mitochondria. *Curr. Anaesth. Crit. Care* 18, 34–41.

Choi, S.-H., and Lee, H. (2013). Affecting Factors in Unemployment Stress among College Students -Focused on Physical Symptoms, Depression, Anxiety and Self-esteem-. *J. Korea Contents Assoc.* 13, 808–816.

Copeland, W.C. (2008). Inherited Mitochondrial Diseases of DNA Replication. *Annu. Rev. Med.*

Coryell, W., and Schlessler, M. (2001). The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am. J. Psychiatry* 158, 748–753.

Cuijpers, P., van Straten, A., Andersson, G., and van Oppen, P. (2008). Psychotherapy for Depression in Adults: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *J. Consult. Clin. Psychol.* 76, 909–922.

Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S.D., and Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: A meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 51–62.

Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Andersson, G., Hollon, S.D., and Van Straten, A. (2014). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 159, 118–126.

Czarny, P., Wigner, P., Galecki, P., and Sliwinski, T. (2018). The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 80, 309–321.

Daniele, T.M. da C., de Bruin, V.M.S., de Oliveira, D.S.N., Pompeu, C.M.R., and e Forti, A.C. (2013). Associações entre atividade física, comorbidades, sintomas depressivos e qualidade de vida relacionada à saúde em diabéticos tipo 2. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 57, 44–50.

Degli Esposti, M. (2002). Measuring mitochondrial reactive oxygen species. *Methods* 26, 335–340.

Dinas, P.C., Koutedakis, Y., and Flouris, A.D. (2011). Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir. J. Med. Sci.* 180, 319–325.

Evrensel, A., Ünsalver, B.Ö., and Ceylan, M.E. (2020). Neuroinflammation, gut-brain axis and depression. *Psychiatry Investig.* 17, 2–8.

Fattal, O., Budur, K., Vaughan, A.J., and Franco, K. (2006). Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics* 47, 1–7.

Fava, M., Graves, L.M., Benazzi, F., Scalia, M.J., Iosifescu, D. V., Alpert, J.E., and Papakostas, G.I. (2006). A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1754–1759.

- Fergusson, D.M., Boden, J.M., and Horwood, L.J. (2009). Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 260–266.
- Fernández-Checa, J.C., García-Ruiz, C., Colell, A., Morales, A., Marí, M., Miranda, M., and Ardite, E. (1998). Oxidative stress: Role of mitochondria and protection by glutathione. In *BioFactors*, pp. 7–11.
- Fernández-Silva, P., Enriquez, J.A., and Montoya, J. (2003). Replication and transcription of mammalian mitochondrial DNA. *Exp. Physiol.* 88, 41–56.
- Garey, L., Olofsson, H., Garza, T., Rogers, A.H., Kauffman, B.Y., and Zvolensky, M.J. (2020). Directional Effects of Anxiety and Depressive Disorders with Substance Use: a Review of Recent Prospective Research. *Curr. Addict. Reports* 7, 344–355.
- Geerlings, M.I., Schmand, B., Braam, A.W., Jonker, C., Bouter, L.M., and van Tilburg, W. (2000). Depressive Symptoms and Risk of Alzheimer’s Disease in More Highly Educated Older People. *J. Am. Geriatr. Soc.* 48, 1092–1097.
- Gerhard, D.M., Wohleb, E.S., and Duman, R.S. (2016). Emerging treatment mechanisms for depression: Focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discov. Today* 21, 454–464.
- Gesing, A., Bilang-Bleuel, A., Droste, S.K., Linthorst, A.C.E., Holsboer, F., and Reul, J.M.H.M. (2001). Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: Involvement of corticotropin-releasing hormone. *J. Neurosci.* 21, 4822–4829.
- Gibson, G.E., and Zhang, H. (2002). Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem. Int.* 40, 493–504.
- Głombik, K., Stachowicz, A., Trojan, E., Olszanecki, R., Ślusarczyk, J., Suski, M., Chamera, K., Budziszewska, B., Lason, W., and Basta-Kaim, A. (2017). Evaluation of the effectiveness of chronic antidepressant drug treatments in the hippocampal mitochondria – A proteomic study in an animal model of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 78, 51–60.
- Głombik, K., Stachowicz, A., Trojan, E., Ślusarczyk, J., Suski, M., Chamera, K., Kotarska, K., Olszanecki, R., and Basta-Kaim, A. (2018). Mitochondrial proteomics investigation of frontal cortex in an animal model of depression: Focus on chronic antidepressant drugs treatment. *Pharmacol. Reports* 70, 322–330.
- Gomez-Sanchez, E., and Gomez-Sanchez, C.E. (2014). The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr. Physiol.* 4, 965–994.
- Greden, J.F. (2003). Physical symptoms of depression: Unmet needs. *J. Clin. Psychiatry* 64, 5–11.
- Grey, M., Whittemore, R., and Tamborlane, W. (2002). Depression in Type 1 diabetes in children natural history and correlates. In *Journal of Psychosomatic Research*, pp. 907–911.
- Hasin, D.S., and Grant, B.F. (2002). Major depression in 6050 former drinkers: Association with past alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 794–800.
- Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression : do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*.

- Heales, S.J.R., and Bolaños, J.P. (2002). Impairment of brain mitochondrial function by reactive nitrogen species: The role of glutathione in dictating susceptibility. *Neurochem. Int.* *40*, 469–474.
- Herbert, J. (2013). Cortisol and depression: Three questions for psychiatry. *Psychol. Med.* *43*, 449–469.
- Hirano, M., Silvestri, G., Blake, D.M., Lombes, A., Minetti, C., Bonilla, E., Hays, A.P., Lovelace, R.E., Butler, I., Bertorini, T.E., et al. (1994). Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* *44*, 721–727.
- Inoue, M., Sato, E.F., Nishikawa, M., Park, A.-M., Kira, Y., Imada, I., and Utsumi, K. (2005). Mitochondrial Generation of Reactive Oxygen Species and its Role in Aerobic Life. *Curr. Med. Chem.* *10*, 2495–2505.
- Inoue, T., Toda, H., and Nakai, Y. (2013). Childhood stress and depression. *Japanese J. Neuropsychopharmacol.*
- Jang, K.L., Livesley, W.J., Taylor, S., Stein, M.B., and Moon, E.C. (2004). Heritability of individual depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* *80*, 125–133.
- Karabatsiakos, A., Böck, C., Salinas-Manrique, J., Kolassa, S., Calzia, E., Dietrich, D.E., and Kolassa, I.T. (2014). Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression. *Transl. Psychiatry* *4*, 397.
- Karyotaki, E., Smit, Y., Holdt Henningsen, K., Huibers, M.J.H., Robays, J., De Beurs, D., and Cuijpers, P. (2016). Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J. Affect. Disord.* *194*, 144–152.
- Kasahara, T., Kubota, M., Miyauchi, T., Noda, Y., Mouri, A., Nabeshima, T., and Kato, T. (2006). Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol. Psychiatry* *11*, 577–593.
- Kato, M., Nakamura, M., Ichiba, M., Tomiyasu, A., Shimo, H., Higuchi, I., Ueno, S. ichi, and Sano, A. (2011). Mitochondrial DNA deletion mutations in patients with neuropsychiatric symptoms. *Neurosci. Res.* *69*, 331–336.
- Kaufman, J., Martin, A., King, R.A., and Charney, D. (2001). Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol. Psychiatry* *49*, 980–1001.
- Kaymak, S.U., Demir, B., Şentürk, S., Tatar, I., Aldur, M.M., and Uluğ, B. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* *260*, 217–223.
- Kowaltowski, A.J., and Vercesi, A.E. (1999). Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* *26*, 463–471.
- Kulkarni, J., Gavrilidis, E., and Worsley, R. (2016). Hormones and Schizophrenia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, (Elsevier B.V.), pp. 463–480.
- Kunugi, H., Ida, I., Owashi, T., Kimura, M., Inoue, Y., Nakagawa, S., Yabana, T., Urushibara, T., Kanai, R., Aihara, M., et al. (2006). Assessment of the dexamethasone/CRH

test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacology* 31, 212–220.

Kurian, B.T., Greer, T.L., and Trivedi, M.H. (2009). Strategies to enhance the therapeutic efficacy of antidepressants: Targeting residual symptoms. *Expert Rev. Neurother.*

Lang, B.F., Gray, M.W., and Burger, G. (1999). Mitochondrial Genome Evolution and the Origin of Eukaryotes. *Annu. Rev. Genet.* 33, 351–397.

Ledford, H. (2014). Medical research: if depression were cancer. *Nature* 515, 182–184.

Liu, J., Shen, W., Zhao, B., Wang, Y., Wertz, K., Weber, P., and Zhang, P. (2009). Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: Hope from natural mitochondrial nutrients. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 61, 1343–1352.

Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 434–445.

Maes, M., Galecki, P., Chang, Y.S., and Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 35, 676–692.

Markus, R., Panhuysen, G., Tuiten, A., and Koppeschaar, H. (2000). Effects of food on cortisol and mood in vulnerable subjects under controllable and uncontrollable stress. *Physiol. Behav.* 70, 333–342.

Mazure, C.M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 5, 291–313.

McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., and Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 497–502.

Medina, A., Seasholtz, A.F., Sharma, V., Burke, S., Bunney, W., Myers, R.M., Schatzberg, A., Akil, H., and Watson, S.J. (2013). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 47, 307–314.

Merkulov, V.M., Merkulova, T.I., and Bondar, N.P. (2017). Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochem.* 82, 351–365.

Miller, A.H., Maletic, V., and Raison, C.L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol. Psychiatry* 65, 732–741.

Murphy, M.P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 417, 1–13.

Nandam, L.S., Brazel, M., Zhou, M., and Jhaveri, D.J. (2020). Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front. Psychiatry* 10.

Nangle, D.W., Erdley, C.A., Newman, J.E., Mason, C.A., and Carpenter, E.M. (2003). Popularity, Friendship Quantity, and Friendship Quality: Interactive Influences on Children's

Loneliness and Depression. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 32, 546–555.

Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., and Monteggia, L.M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron* 34, 13–25.

Ngo, J.K., Pomatto, L.C.D., and Davies, K.J.A. (2013). Upregulation of the mitochondrial Lon Protease allows adaptation to acute oxidative stress but dysregulation is associated with chronic stress, disease, and aging. *Redox Biol.* 1, 258–264.

Nutt, D.J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69 Suppl E1, 4–7.

Olney, J.W., Labruyere, J., and Price, M.T. (1989). Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* (80-.). 244, 1360–1362.

Otte, C., Hinkelmann, K., Moritz, S., Yassouridis, A., Jahn, H., Wiedemann, K., and Kellner, M. (2010). Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J. Psychiatr. Res.* 44, 339–346.

Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L.K., Kaczmarczyk, M., Richter, S., Quante, A., Regen, F., Bajbouj, M., Zimmermann-Viehoff, F., Wiedemann, K., et al. (2015). Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology* 40, 386–393.

Pacitti, D., Levene, M., Garone, C., Nirmalanathan, N., and Bax, B.E. (2018). Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Into the Fourth Decade, What We Have Learned So Far. *Front. Genet.* 9, 669.

Pei, L., and Wallace, D.C. (2018). Mitochondrial Etiology of Neuropsychiatric Disorders. *Biol. Psychiatry* 83, 722–730.

Perales-Clemente, E., Bayona-Bafaluy, M.P., Pérez-Martos, A., Barrientos, A., Fernández-Silva, P., and Enriquez, J.A. (2008). Restoration of electron transport without proton pumping in mammalian mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 18735–18739.

La Pia, S. (2009). Monoamine's role in depression and possible consequences for the clinical management of the core symptoms of major depression. *Riv. Psichiatr.* 44, 1–14.

Psarra, A.M.G., and Sekeris, C.E. (2009). Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* 1787, 431–436.

Renn, B.N., Feliciano, L., and Segal, D.L. (2011). The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 31, 1239–1246.

Rihmer, Z. (2009). Depression and cardiovascular diseases: Risk factors to each other? *J. Neurol. Sci.* 283, 240.

Robin, E.D., and Wong, R. (1988). Mitochondrial DNA molecules and virtual number of mitochondria per cell in mammalian cells. *J. Cell. Physiol.* 136, 507–513.

Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, W.J., and Blackwell, A.D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 44, 2029–2040.

- Roger, A.J., Muñoz-Gómez, S.A., and Kamikawa, R. (2017). The Origin and Diversification of Mitochondria. *Curr. Biol.* 27, R1177–R1192.
- Rolo, A.P., and Palmeira, C.M. (2006). Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 212, 167–178.
- Roy, D., Parkash, J., and Narayan, S. (2004). Genetics and Bioenergetics of Mitochondria Influencing the Etiology and Pharmacology of Steroidal Hormones. *Curr. Pharmacogenomics* 2, 379–390.
- Sachar, E.J., Hellman, L., Roffwarg, H.P., Halpern, F.S., Fukushima, D.K., and Gallagher, T.F. (1973). Disrupted 24-hour Patterns of Cortisol Secretion in Psychotic Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 28, 19–24.
- Sadock, V. (2009). Comprehensive textbook of psychiatry. Kaplan Sadock's Compr. Textb. Psychiatry 2027–59.
- Scarpulla, R.C. (2008). Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiol. Rev.* 88, 611–638.
- Serafini, G., Howland, R., Rovedi, F., Girardi, P., and Amore, M. (2014). The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Curr. Neuropharmacol.* 12, 444–461.
- Sharma, S., and Akundi, R.S. (2018). Mitochondria: A Connecting Link in the Major Depressive Disorder Jigsaw. *Curr. Neuropharmacol.* 17, 550–562.
- Shoubridge, E.A. (2001). Diseases caused by nuclear genes affecting mtDNA stability. *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.* 106, 53–61.
- Snoek, F.J., Bremmer, M.A., and Hermanns, N. (2015). Constructs of depression and distress in diabetes: Time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3, 450–460.
- de Souza Mota, C., Weis, S.N., Almeida, R.F., Dalmaz, C., Guma, F.T.C., and Pettenuzzo, L.F. (2017). Chronic Stress Causes Sex-Specific and Structure-Specific Alterations in Mitochondrial Respiratory Chain Activity in Rat Brain. *Neurochem. Res.* 42, 3331–3340.
- Stahn, C., and Buttgerit, F. (2008). Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 4, 525–533.
- Stahn, C., Löwenberg, M., Hommes, D.W., and Buttgerit, F. (2007). Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 275, 71–78.
- Stellato, C. (2004). Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 1, 255–263.
- Takata, A., Kato, M., Nakamura, M., Yoshikawa, T., Kanba, S., Sano, A., and Kato, T. (2011). Exome sequencing identifies a novel missense variant in RRM2B associated with autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia. *Genome Biol.* 12, 1–7.
- Tiwari, B.S., Belenghi, B., and Levine, A. (2002). Oxidative stress increased respiration and generation of reactive oxygen species, resulting in ATP depletion, opening of mitochondrial permeability transition, and programmed cell death. *Plant Physiol.* 128, 1271–1281.

- Vijayan, M.M., Raptis, S., and Sathiyaa, R. (2003). Cortisol treatment affects glucocorticoid receptor and glucocorticoid-responsive genes in the liver of rainbow trout. *Gen. Comp. Endocrinol.* *132*, 256–263.
- Villa, R.F., Ferrari, F., Gorini, A., Brunello, N., and Tascetta, F. (2016). Effect of desipramine and fluoxetine on energy metabolism of cerebral mitochondria. *Neuroscience* *330*, 326–334.
- Villa, R.F., Ferrari, F., Bagini, L., Gorini, A., Brunello, N., and Tascetta, F. (2017). Mitochondrial energy metabolism of rat hippocampus after treatment with the antidepressants desipramine and fluoxetine. *Neuropharmacology* *121*, 30–38.
- Visentin, A.P.V., Colombo, R., Scotton, E., Fracasso, D.S., Da Rosa, A.R., Branco, C.S., and Salvador, M. (2020). Targeting Inflammatory-Mitochondrial Response in Major Depression: Current Evidence and Further Challenges. *Oxid. Med. Cell. Longev.* *2020*.
- Vlainić et al. (2016). Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Curr. Neuropharmacol.* *14*, 952–958.
- Watson, S., Gallagher, P., Smith, M.S., Ferrier, I.N., and Young, A.H. (2006). The dex/CRH test-Is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* *31*, 889–894.
- Weckmann, K., Deery, M.J., Howard, J.A., Feret, R., Asara, J.M., Dethloff, F., Filiou, M.D., Iannace, J., Labermaier, C., Maccarrone, G., et al. (2017). Ketamine's antidepressant effect is mediated by energy metabolism and antioxidant defense system. *Sci. Rep.* *7*.
- Williams, R.A., Hagerty, B.M., Yousha, S.M., Hoyle, K.S., and Oe, H. (2002). Factors associated with depression in navy recruits. *J. Clin. Psychol.* *58*, 323–337.
- Wira, C., and Munck, A. (1970). Specific Glucocorticoid Receptors in Thymus Cells. *J. Biol. Chem.* *245*, 3436–3438.
- Xie, X., Shen, Q., Yu, C., Xiao, Q., Zhou, J., Xiong, Z., Li, Z., and Fu, Z. (2020). Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* *200*, 105607.
- Zammit, V.A., Ramsay, R.R., Bonomini, M., and Arduini, A. (2009). Carnitine, mitochondrial function and therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* *61*, 1353–1362.
- Zhang, L., Zhou, R., Li, X., Ursano, R.J., and Li, H. (2006). Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: A possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD. *Med. Hypotheses* *66*, 1205–1208.