

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Eva Svobodová

Vliv prozánětlivých cytokinů na etiologii depresivní poruchy

The influence of inflammatory cytokines on depressive disorders

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vedoucí závěrečné práce: doc RNDr. Zdena Bendová, Ph.D.

Praha, 2017

Poděkování

Ráda bych poděkovala své školitelce doc. RNDr. Zdeně Bendové, Ph.D. za odborné vedení, velkou ochotu a rady při zpracování této práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou 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 dne:.....

.....

Eva Svobodová

Abstrakt

Podle Světové zdravotnické organizace patří depresivní poruchy mezi tři nejrozšířenější onemocnění znemožňující běžné fungování člověka a její výskyt v populaci rychle stoupá. Etiologie je nejasná a současná léčba se věnuje potlačení příznaků. Během různých vyšetření byly u pacientů zjištěny nejen následky chronického stresu, který je s depresí spojován už poměrně dlouho, ale také známky chronického zánětu v organismu. To vedlo k zaměření pozornosti na prozánětlivé cytokiny a jejich zapojení do procesu vzniku chronického stresu a depresivní symptomatologie. Zajímá nás také příčinná souvislost mezi prozánětlivými markery a stresem, která dosud nebyla jednoznačně objasněna. Cílem této práce je spojit poznatky o vlivu chronického stresu na vznik deprese získané studiem animálních modelů i sledováním pacientů a poznatky o vlivu jednotlivých cytokinů na vznik deprese a změnu mozkových struktur, kterými by se dala depresivní symptomatologie vysvětlit.

Klíčová slova

Deprese, interleukin 1β , interleukin 6, tumor nekrotizující faktor α , kortizol, transkripční faktor NF- κ B, hypotalamo-hypofyzární dráha, prefrontální kůra, hipokampus, amygdala

Abstract

Depressive disorders are one of the three most frequent diseases causing disability of everyday life of humans. Its occurrence in the population is rapidly increasing. Etiology of depression is unclear, and the treatment usually only ameliorates its symptoms. In patients, there were identified signs not only of chronic stress, which has been associated with depression for quite a long time, but also signs of chronic inflammation in the body. This has led to focusing on proinflammatory cytokines and their connection to chronic stress and depressive symptomatology. We are also interested in the causal link between pro-inflammatory markers and stress that has not yet been unequivocally clarified. The aim of this study is to combine the knowledge about the influence of chronic stress on the development of depressive disorder gained from animal and human models. Additionally, to combine the knowledge of the effect of specific proinflammatory cytokines on the development of the depressive disorder and the change in brain structures morphology which may underlie the symptoms of this disease.

Key words

Depression, interleukin 1 β , interleukin 6, tumour necrosis factor α , cortisol, transcription factor NF- κ B, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, prefrontal cortex, hippocampus, amygdala

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Depresivní porucha.....	2
3. Patofyziologické projevy při depresivních poruchách.....	3
3.1. Serotonin na synapsi	3
3.2. Hladiny krevních elementů.....	3
3.3. C-reaktivní protein.....	3
3.4. Zánět jako etiologie depresivní poruchy.....	4
3.4.1. Hlavní tři prozánětlivé cytokiny měřené při depresivních poruchách.....	4
3.4.2. Signální dráha NF- κ B	5
3.4.3. Ovlivnění dráhy NF- κ B	6
3.4.3.1. Medikace	6
3.4.3.2. Strava	7
3.4.4. Eikosanoidy a zánět, ovlivnění syntézy eikosanoidů stravou a prozánětlivými cytokiny.....	8
3.4.5. Hladiny cytokinů během ontogeneze a jejich vliv na vývoj psychomotorických funkcí	9
3.4.6. Hladiny cytokinů u pacientů s depresivní poruchou	9
3.4.7. Transport cytokinů přes hematoencefalickou bariéru	10
4. Centrální nervová soustava.....	11
4.1. Fyziologická reakce CNS na stres	11
4.1.1. Kortizol a imunodeficience.....	12
4.2. CNS a chronický stres	12
4.2.1. Prefrontální kůra	13

4.2.1.1.	EEG prefrontální kůry	13
4.2.2.	Hipokampus	14
4.2.3.	Amygdala	15
5.	Interleukin 1 β	15
5.1.	Možný mechanismus vzniku depresivních poruch vlivem IL-1 β	15
5.2.	IL-1 β a hipokampus	16
6.	Interleukin 6	16
6.1.	IL-6 u pacientů s depresivní poruchou	17
7.	TNF α	18
7.1.	TNF α a neuro-synaptická plasticita	18
7.2.	Vliv TNF α na kognitivní funkce a hladinu BDNF v hipokampu	18
8.	Ovlivnění hladiny prozánětlivých interleukinů v plasmě depresivních pacientů fyzickou aktivitou	19
8.1.	IL-6	19
8.2.	TNF α a IL-1 β	20
9.	Závěr	21
10.	Seznam zkratk	23
11.	Seznam použité literatury	25

1. Úvod

Depresivní porucha je čím dál tím více rozšířené onemocnění, které komplikuje mnoho aspektů běžného života (WHO, 2016, 2017). O její etiologii se stále spekuluje, pravděpodobně zde hraje roli kombinace několika příčin (Praško *et al.*, 2003). Léčba se však stále orientuje hlavně jedním směrem a to je potlačení příznaků depresivních poruch posílením serotonergní neurotransmise (Paclt, 2002; Preiss, 2006; Qiu *et al.*, 2017). Tímto způsobem se kompenzuje pouze jedna příčina deprese, která spočívá ve snížené hladině serotoninu, samotný proces účinku těchto léků není dosud zcela objasněn. Proto je potřeba zjistit co nejvíce o etiologii této choroby a pokusit se zabránit její manifestaci nebo ji alespoň léčit už v jejím počátku.

Za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku deprese je považován stres (Preiss, 2006). Negativní vliv chronického stresu na centrální nervovou soustavu a tím posilování stresové signalizace je znám již poměrně dlouho. Během různých vyšetření se však u depresivních jedinců zjistily nejen následky stresu jako zvýšený kortizol či změny v morfologii mozku (Sheline *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2008; Lakshminarasimhan a Chattarji, 2012; Kuhn *et al.*, 2014), ale i zvýšené hodnoty hladin krevních elementů vypovídající o chronickém zánětu v organismu (Maes *et al.*, 1996; Fernandes *et al.*, 2016; Köhler *et al.*, 2017). Pozornost se tedy upřela na prozánětlivé cytokiny a jejich možný vliv na vznik depresivních symptomů.

Cílem mé práce je propojit poznatky o vlivu prozánětlivých cytokinů a psychického i fyzického stresu se vznikem deprese a objasnit způsoby jejich vzájemného ovlivňování. Dalším cílem je porovnat symptomy u depresivních pacientů a zhodnotit, zda se dají vysvětlit působením prozánětlivých cytokinů, zejména na morfologii těch struktur mozku, které vykazují změny u pacientů v depresi.

2. Depresivní porucha

Depresivní porucha je v pořadí třetí onemocnění na světě znemožňující běžný každodenní způsob života hned po kardiovaskulárních chorobách a maligním rakovinném bujení. Depresivní poruchou pak v Evropě trpí každý 15. člověk. Pokud budeme počítat úzkostnou poruchu jako součást deprese (smíšená úzkostně-depresivní porucha), jsou postiženi 4 dospělí lidé z 15. Celoživotní prevalence deprese je 9 % u mužů a 17 % u žen (WHO, 2016, 2017).

27 % dospělé populace v Evropském regionu (18-65 let) zažilo v minulém roce alespoň jednu epizodu z kategorie mentálních poruch. Přibližně 804 000 lidí spáchalo celosvětově v roce 2012 sebevraždu, což jsou poslední zpracovaná data WHO (WHO, 2014), přičemž 6 Evropských zemí spadá v počtu sebevražd za rok do první dvacítky. Deprese jsou hlavní příčinou těchto sebevražd. Náklady na léčbu depresivních poruch dosahují jen v EU 37 miliard Euro ročně (WHO, 2016).

Nejvyšší procento lidí trpících depresivní poruchou má unipolární či bipolární typ deprese. Unipolární deprese je charakterizovaná těžkými stavy smutku, beznaděje, pocity viny, úzkostmi, pocity vlastního zklamání, dlouhodobou nespokojeností se životem, neschopností radovat se. Tyto symptomy jsou subjektivní, a dotyčný si musí sám uvědomit, že takové prožívání emocí už není v pořádku a musí vyhledat pomoc. U lékaře je pak síla depresivních příznaků hodnocena většinou dotazníkovou formou a nadále tak závisí na subjektivním hodnocení nemocného. K patologickému prožívání emocí se však také přidávají somatické potíže jako poruchy spánku, bolest různého charakteru, nechutenství nebo přejídání, poruchy sexuální aktivity apod. Další možné jsou poruchy pozornosti a kognice. Dotyčný může trpět zhoršenou schopností úsudku a zpomaleným psychomotorickým tempem. Při bipolární depresi se přidávají fáze mánie, kdy má jedinec sníženou potřebu spánku, bývá nepřiměřeně sebevědomý, jedná impulzivně a velmi nezodpovědně, ztrácí sociální zábrany a může být agresivní až nebezpečný. Zhoršené kognitivní funkce však korelují s délkou trvání choroby pouze u unipolární deprese (Preiss, 2006).

Etiologie depresivních poruch není známá. Uvažuje se o kombinaci vlivů genetických, psychosociálního prostředí v dětském věku, stresu a dalších možných příčin. V některých rodinách se opakuje vyšší výskyt depresivně úzkostné symptomatologie po několika generacích, což poukazuje na dědičnost poruchy. Odborníci ale také zároveň pozorují výrazně vyšší prevalenci v nižších sociálních vrstvách, u méně vzdělaných či nezaměstnaných jedinců. Mnoho z nich přisuzuje hlavní význam prostředí, ve kterém se dítě nachází do cca 10 let věku. Chaotické vztahy v rodině, konflikty rodičů, absence jednoho z rodičů, týrání či zneužívání dítěte a s tím spojený velký stres pak také vedou k problémům se zvládnutím interpersonálních vztahů v dospělosti, úzkostným a depresivním pocitem (Praško *et al.*, 2003).

3. Patofyziologické projevy při depresivních poruchách

Práce sledující patofyziologické markery u depresivních pacientů často poukazují na zvýšenou hladinu C reaktivního proteinu (CRP), vyšší hladinu kortizolu v krvi (viz kapitoly 3.3., 4.1. a 4.2.), vyšší hladiny prozánětlivých markerů v krvi a abnormální EEG prefrontální kůry (viz kapitola 4.2.1.1.). Pacienti také trpí imunodeficiencí (viz kapitola 3.2. a 4.1.1.) a dysfunkcí serotonergní neurotransmise.

3.1. Serotonin na synapsi

Serotoninový transportér je zodpovědný za zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbině a jeho návrat do presynaptického neuronu. Tím ukončuje signální působení serotoninu. Serotoninový transportér je jeden z hlavních cílů dnešní léčby depresivní poruchy pomocí SSRI medikace (serotonin reuptake inhibitors) a tricyklických antidepresiv, jejichž cílem je prodloužit působení serotoninu na synapsi. Tím se ale současný postup zaměřuje na léčbu sekundárních znaků deprese, proto je snaha osvětlit co nejvíce etiologii choroby a ovlivnit proces jejího vzniku.

3.2. Hladiny krevních elementů

Již poměrně dlouhou dobu je známa imunodeficience mezi depresivními pacienty, a to snížená aktivita NK buněk (z angl.: Natural Killers) a eosinofilů za současné zvýšené aktivity HPA dráhy (z angl.: hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (viz kapitola 4.1.) a výrazné snížení v mitogenní aktivitě lymfocytů. To vede k menšímu zastoupení neaktivovaných T lymfocytů v oběhu, ale aktivovaných cytotoxických T lymfocytů a monocytů je naopak zvýšené množství. Depresivní pacienti mají také nižší procento buněk exprimujících IL-10 a IL-2. Důsledkem toho je vyšší náchylnost k infekčním onemocněním zvláště během fáze akutního stresu (Kronfol *et al.*, 1983; Irwin & Gillin, 1987; Barbosa *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2017).

U pacientů s depresivními poruchami můžeme také pozorovat snížené množství červených krvinek, snížený hematokrit, hemoglobin, sérové železo a transferin, naopak vyšší počet retikulocytů v oběhu, což svědčí o chronickém zánětu v organismu (Maes *et al.*, 1996).

3.3. C-reaktivní protein

Hlavní faktor, který se obecně vyšetřuje u pacientů pro potvrzení zánětu v těle je C-reaktivní protein (CRP), který v plazmě stoupá již za 4 hodiny po vzniku akutního zánětu a jehož fyziologická hladina u zdravého jedince má být pod 1 mg/l. Studie prokazují zvýšenou hladinu CRP v plazmě u pacientů s depresivní poruchou (Fernandes *et al.*, 2016; Köhler-Forsberg *et al.*, 2017), i když se najdou takové,

kteře tyto výsledky nepotvrzují - (Cubała *et al.*, 2016). V citované studii byli však zkoumáni pacienti s první depresivní příhodou bez manifestace příznaků dlouhodobého průběhu onemocnění jako je již zmíněná imunodeficeie, poruchy spánku apod. Hladina kortizolu u těchto pacientů byla sice zvýšena, ale tento stav nemusí souviset pouze s depresemi. Hladina kortizolu stoupá při stresu i zdravým lidem, u kterých zpětnovazebně tlumí další vylučování kortizolu přes působení na HPA osu. U depresivních jedinců se vysoká hladina kortizolu stává chronickým znakem a svědčí o deregulaci HPA osy (viz kapitola 4.2.)

Je zajímavé, že u žen zvýšené CRP korelovalo s mírou některých příznaků depresivní poruchy, a to se zhoršenou náladou, poruchami kognice, nezájmem o dříve oblíbené aktivity a na hranici statistické signifikance byla korelace se sklonem k sebevražednému jednání. U mužů byla naznačena korelace hladiny CRP s poruchami dráždivosti sympatiku a parasympatiku, výsledky však nebyly statisticky významné. Do této studie byli zapojeni také jedinci se zánětlivými i autoimunními poruchami, u kterých byly naopak příznaky depresivní choroby výraznější u mužů než u žen (Köhler-Forsberg *et al.*, 2017). Tato pozorování vedla k bližšímu zájmu o příčinnou souvislost mezi zánětlivými markery a etiologií depresivní poruchy.

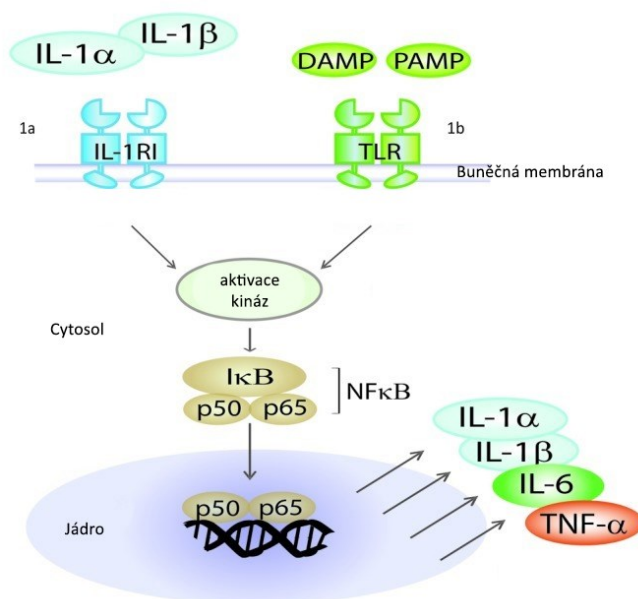
3.4. Zánět jako etiologie depresivní poruchy

3.4.1. Hlavní tři prozánětlivé cytokiny měřené při depresivních poruchách

Prozánětlivé cytokiny interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor α (TNF α), které jsou zapojeny v primární odpovědi na vstup patogenu do těla nebo na poškození tkáně se také ukazují jako hlavní tři faktory, jejichž hladina se mění při depresivních poruchách. Pokud je tělo napadeno infekčními mikroorganismy nebo jiným patogenem, jako první obranná linie slouží buňky monocytomakrofágového systému, NK buňky a komplementový systém tvořící dohromady nespecifickou část imunity. Všechny její složky reagují velmi rychle a vždy stejným způsobem. Fagocyty jsou do místa zánětu směřovány chemotakticky například složkami bakteriálních proteinů nebo prvky aktivovaného komplementu. Fagocyty pak patogen či poškozenou buňku vlastního organismu pohltnou a pomocí reaktivních forem kyslíku jako je superoxidový radikál, hydroxylový radikál, peroxid vodíku nebo singletový kyslík, patogen zlikvidují. Během fagocytózy sice neutrofil odumírá, ale nejprve ještě secernuje do prostředí řadu cytokinů, které slouží jako signalizace pro další buňky imunitního systému. Tento proces probíhá přes signální dráhu transkripčního faktoru NF- κ B (Nuclear Factor- κ B), která je aktivována více než 210 podněty (Hořejší, 2005).

3.4.2. Signální dráha NF-κB

Tato dráha se nachází téměř ve všech buňkách organismu a je zapojena do buněčné odpovědi na fyzický stres, cytokiny, volné radikály, těžké kovy, působení ultrafialového záření a bakteriální a virové antigeny; například lipopolysacharid (LPS), endotoxin z membrány gramnegativních bakterií. NF-κB dráha je spouštěna přes Toll-like Receptory (TLRs), které aktivují kinázovou aktivitu. Kinázami je fosforylován protein IκB, který v cytoplasmě váže jednotky NF-κB a udržuje je tak v neaktivním stavu. IκB je odstraněn proteolýzou a pomocí další fosforylace jsou jednotky NF-κB aktivovány a přesunuty do jádra, kde regulují transkripci cílových genů. Výsledkem intracelulární buněčné kaskády je tvorba prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNFα, které jsou z buňky uvolněny a dále aktivují NF-κB u okolních buněk (obr. 1). NF-κB patří do skupiny rychle reagujících transkripčních faktorů a proto reaguje jako jeden z prvních na buněčné poškození či přítomnost patogenu. NF-κB hraje klíčovou roli v regulaci imunitní odpovědi. Deregulace této dráhy vede k rakovinnému bujení, chronickému zánětu, autoimunitním chorobám a septickému šoku (Karin, 1999; Hořejší, 2005; Web 1; Web 3).



Obr. 1: NF-κB signální dráha spouštěná přes receptor IL-1RI nebo TLRs. IL-1α a IL-1β se váží na receptor IL-1RI, který je na povrchu většiny buněk (1a). Na TLRs se váží PAMP (z angl.: pathogen-associated molecular patterns) a DAMP (z angl.: damage/danger-associated molecular patterns). Oba typy receptorů spouštějí kinázovou aktivitu, která odštěpí podjednotky transkripčního faktoru p50 a p65 od inhibičního proteinu (IκB), který zanikne proteolýzou. Aktivované podjednotky vstupují do jádra a spouštějí transkripci prozánětlivých složek (Web 1).

NF-κB je hlavní transkripční faktor primární i adaptivní imunity. V okamžiku aktivace receptorů T nebo B lymfocytů se spouští jejich NF-κB dráha a začínají se transkribovat geny zapojené do vývoje,

dozrávání a proliferace lymfocytů. Kappa lehký řetězec je pak zásadní komponentou imunoglobulinů (Smith *et al.*, 2006).

V nervové tkáni může být signální dráha NF- κ B aktivována růstovým faktorem BDNF (z angl.: brain-derived neurotrophic factor) i některými neurotransmitery jako je glutamát (Meffert *et al.*, 2003). Zapojuje se tak do procesu učení, paměti a synaptické plasticity (viz kapitola 7.1.) (Kaltschmidt *et al.*, 2006; Şahin *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016).

Dráhu NF- κ B spouští fyzický stresor ať už z vnějšího prostředí organismu nebo vnitřní podněty jako poškozené tkáně apod. Jejím výsledkem je produkce cytokinů, které nejen zpětnovazebně zesilují tuto dráhu u okolních buněk, ale IL-1 β a TNF α zvyšují i hladinu kortizolu v krvi, který stoupá i při stresu psychickém. Opačným směrem pak kortikoliberin (CRH), který se uvolňuje při stresu psychickém z hypotalamu a vede ke zvýšené hladině kortizolu v krvi, také posiluje dráhu NF- κ B (Smith *et al.*, 2006). Z toho vyplývá, že zánět v organismu se může projevat i příznaky psychickými a přispívat tak k síle depresivních stavů (viz kapitola 4.2.).

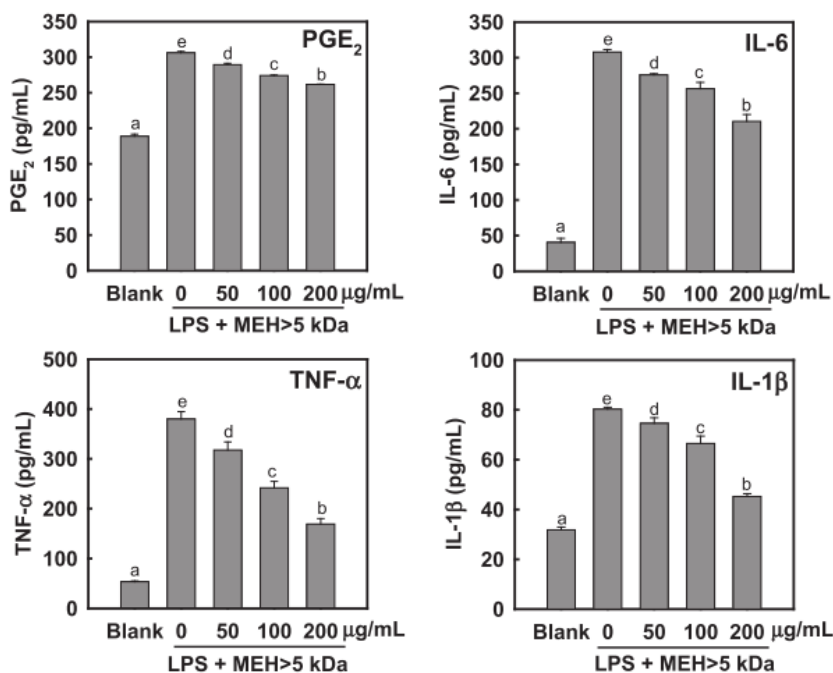
3.4.3. Ovlivnění dráhy NF- κ B

3.4.3.1. *Medikace*

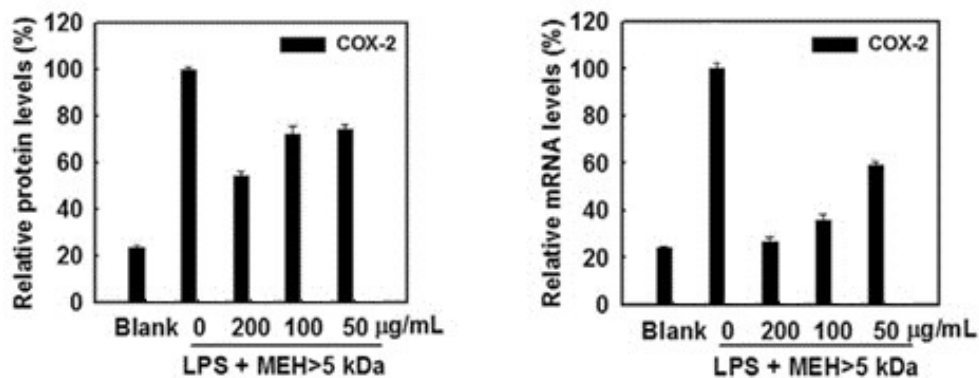
Na základě znalosti signální dráhy NF- κ B byla testována již existující antidepressiva a sledoval se jejich vliv na tuto dráhu jako na ovlivnění možné příčiny depresivní poruchy; makrofágy z rybí ledviny byly stimulovány LPS, na který organismus reaguje silnou imunitní reakcí. Následně na takto stimulované makrofágy působily tři testované látky - amitriptylin, fluoxetin a mianserin. Tyto látky patří do tří odlišných skupin antidepressiv a to do tricyklických antidepressiv, SSRI a tetracyklických antidepressiv. Tato léčiva byla doposud používána pouze pro ovlivnění působení serotoninu na synapsi. Všechna antidepressiva snížila expresi prozánětlivých cytokinů IL-1 β , IL-6, TNF α primárními makrofágy. Naopak tvorba protizánětlivých cytokinů, jako IL-10 a IF γ , vzrostla. Životaschopnost makrofágů snížena nebyla, ale poklesl jejich baktericidní účinek. Prokázal se tedy pozitivní vliv medikace nejen na úrovni ovlivňování signalizace serotoninu, ale také na úrovni tvorby prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů makrofágy, kde mohou bránit dalšímu rozvoji zánětu. Touto cestou se může redukovat vliv stresového působení LPS už v jeho počátcích a organismus je méně zatížen (Paclt, 2002; Qiu *et al.*, 2017).

3.4.3.2. Strava

Mimo medikaci lze dráhu NF- κ B ovlivnit i některými složkami potravy. Konzumace mořských plodů je známa svými protizánětlivými účinky. Vědci izolovali vysokohmotnostní proteinovou frakci z membrány slávky jedlé (MEH), která je jedním z nejčastějších pokrmů pocházejících z moře. Byly testovány různé hmotnostní frakce (<1 kDa, 1–5 kDa, and >5 kDa) a jejich vliv na jednotlivé zánětlivé elementy. Buněčná kultura makrofágů RAW264.7 byla nejprve aktivována LPS (1 μ g/ml) po dobu 24 hodin, což zvýšilo hladinu prozánětlivých cytokinů IL-1 β , IL-6, TNF α a PGE $_2$ (prostaglandin E2 viz kapitola 3.4.4.). Pokud byly ale makrofágy nejprve vystaveny >5 kDa proteinové frakci MEH a následně na ně působil LPS, tvorba prozánětlivých látek výrazně klesla (obr. 2). >5 kDa MEH aplikovaná na makrofágy před působením LPS také výrazně snížila transkripci genu COX-2 (cyklooxygenáza-2) (obr. 3) a tím syntézu prozánětlivých prostaglandinů, např. PGE $_2$ (podrobně viz kapitola 3.4.4.). Stravou tedy můžeme ovlivňovat zánět hned ve dvou směrech; snížit tvorbu prozánětlivých cytokinů a tím signalizaci pro zpětné posilování dráhy NF- κ B a zároveň omezit syntézu prozánětlivých prostaglandinů (podrobně viz kapitola 3.4.4.) (Kim *et al.*, 2016).



Obr. 2: Hladiny prozánětlivých látek syntetizovaných makrofágy. Nestimulované makrofágy (Blank) v porovnání se stimulovanými makrofágy pomocí LPS, na které před stimulací působila MEH v různém množství (Kim *et al.*, 2016).

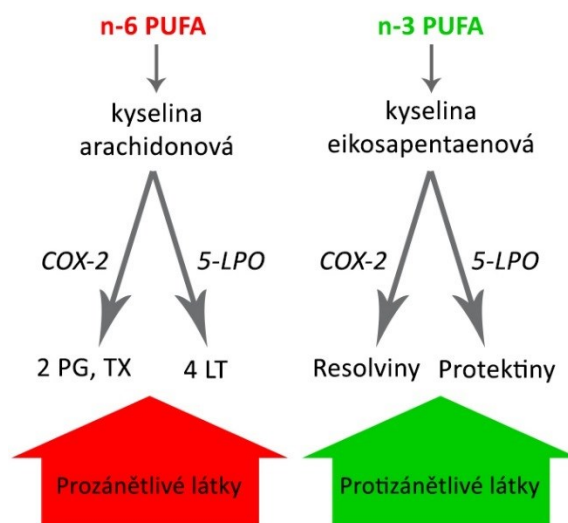


Obr. 3: Relativní množství mRNA transkribované v nestimulovaných makrofázích (Blank) v porovnání se stimulovanými makrofágy pomocí LPS, na které před stimulací působila MEH v různém množství (Kim *et al.*, 2016).

3.4.4. Eikosanoidy a zánět, ovlivnění syntézy eikosanoidů stravou a prozánětlivými cytokiny

Eikosanoidy jsou látky lipidové povahy, jejichž syntéza probíhá z lipidů buněčné membrány. Jsou to mediátory zánětlivé odpovědi organismu, přičemž prostaglandiny a leukotrieny působí prozánětlivě a podílejí se na vazodilataci, kapilární permeabilitě, zvýšené citlivosti na bolest, chemotaxi pro imunitní buňky či stimulaci agregace krevních destiček. Lipoxiny, resolviny a protektiny naopak vedou k ukončení akutního zánětu v těle.

Stravou můžeme ovlivnit složení lipidů buněčné membrány, které pak určují, zda syntéza eikosanoidů povede směrem k prozánětlivým či protizánětlivým eikosanoidům. Pokud náš příjem lipidů budou tvořit převážně n-3 polynenasycené mastné kyseliny (n-3 PUFA), zvýšíme tak jejich poměr v buněčných membránách (Lands *et al.*, 1992) a syntéza eikosanoidů z těchto lipidů povede přes kyselinu eikosapentaenovou směrem k resolinům a protektinům (Dalli *et al.*, 2015). Ty brání přechodu akutního zánětu v zánět chronický. Převaha n-6 polynenasycených mastných kyselin (n-6 PUFA) v membráně pak směřuje k metabolismu kyseliny arachidonové a prozánětlivým prostaglandinům (PG) a leukotrienům (LT) (obr. 4) (Seibert *et al.*, 1994). PG a LT se podílejí na vzniku akutního zánětu, avšak při jejich nadbytku či dlouhodobém působení způsobují zánět chronický. Eikosanoidy nejsou v buňce nikdy přítomny do zásoby, syntetizují se na základě aktuálního vnějšího podnětu a působí autokrinně a parakrinně. Vazba IL-1 β na specifické receptory v hematoencefalické bariéře stejně jako vazba IL-6 na specifické receptory na periférii (v nadledvinách) spouští transkripci COX-2 genu. COX-2 je zapojena v syntéze obou větví eikosanoidů (Hinson *et al.*, 1996; Horton *et al.*, 1999; Lands *et al.*, 2017).



Obr. 4: Metabolismus n-6 PUFA vedoucí přes kyselinu arachidonovou pomocí cyklooxygenázy-2 a 5-lipid peroxidázy k prozánětlivým eikosanoidům - prostaglandinům (PG), tromboxanům (TX) a leukotrienům (LT). A metabolismus n-3 PUFA vedoucí přes kyselinu eikosapentaenovou pomocí cyklooxygenázy-2 a 5-lipid peroxidázy k protizánětlivým eikosanoidům – resolvinům a protektinům (Web 3).

3.4.5. Hladiny cytokinů během ontogeneze a jejich vliv na vývoj psychomotorických funkcí

Psychický a fyzický stres v dětském věku je mnohem více nebezpečný než u dospělých jedinců. Mění totiž hladiny cytokinů nejen v danou chvíli, ale tyto cytokiny se následně zapojují do vývoje nervové soustavy a mohou způsobit dlouhodobé změny.

U 51 dětí (25 chlapců) byly měřeny hladiny IL-1 β , IL-6 a kortizolu v 6, 12 a 30 měsících věku. Po tutéž dobu bylo sledováno chování a psychomotorický vývoj dětí, který byl vyhodnocen pomocí dotazníků CBCL (The Child Behavior Checklist), BSID (The Bayley Scales of Infant Development), GHQ (The General Health Questionnaire) a antropometrických parametrů ve 30 měsících věku. Děti s vyššími hladinami IL-6 ve 12 měsících měly vyšší emoční reaktivitu – byly úzkostnější, více samotářské s problémy začlenit se do kolektivu. Měly problémy s pozorností a agresivitou. Vyšší hladiny IL-1 β v 6 měsících pak korelovaly se sníženými motorickými schopnostmi. Vyšší hladiny cytokinů však neměly vliv na mentální výkon dětí (Voltas *et al.*, 2017).

3.4.6. Hladiny cytokinů u pacientů s depresivní poruchou

Z meta-analýzy 82 studií, které zkoumaly 3212 pacientů s depresivní poruchou a 2798 zdravých kontrolních jedinců, vyplývá, že depresivní jedinci mají kromě změn dalších parametrů, jejichž výčet

je nad rámec této práce, zvýšenou hladinu IL-6 a TNF α v plasmě. Je zajímavé, že hladina IL-1 β na periférii signifikantně zvýšena není (Köhler *et al.*, 2017). Zato je zaznamenáno výrazné zvýšení IL-1 β v mozkomíšním moku (CSF – z angl.: cerebrospinal fluid) zejména u animálních modelů depresivních poruch (Koo & Duman, 2008; Shintani *et al.*, 1995; Álvarez-Croda *et al.*, 2016; Wieczorek & Dunn, 2006; Huang *et al.*, 2004).

Z jediné studie, která zkoumala hladiny prozánětlivých cytokinů v CSF pacientů s depresivní poruchou vyplývá, že IL-1 β je zvýšený, ale hladina IL-6 je naopak nižší než u kontrolních zdravých jedinců. Rozdíl v hladinách TNF α byl nesignifikantní (tab. 1). V této studii byla měřena i hladina cytokinů v plasmě, která byla vyšší než v mozkomíšním moku u všech tří zkoumaných cytokinů a to více než o 50%. Dále byla pozorována pozitivní korelace mezi hladinou IL-1 β v CSF a plazmatickým TNF α ; pozitivní korelace mezi hladinou IL-1 β v séru a věkem v obou skupinách a pozitivní korelace mezi hladinou IL-1 β v séru a subjektivním hodnocením vážnosti depresivních příznaků, což ovšem neodpovídá výsledkům výše zmíněné meta analýzy. Tato studie pracovala pouze se 13 pacienty, její výsledky však zmiňují, protože studie zkoumající hladiny látek v mozkomíšním moku u pacientů jsou vzácné a autoři uvádějí, že prozánětlivé cytokiny v mozkomíšním moku u depresivních pacientů byly měřeny vůbec poprvé. Rozdílné hladiny cytokinů v plasmě a mozkomíšním moku vyvolávají otázky o transportu cytokinů přes hematoencefalickou bariéru (Levine *et al.*, 1999).

	Depresivní pacienti	Kontroly
IL-1 β	1.14 \pm 0.7*	0.14 \pm 0.06
IL-6	0.68 \pm 1.0*	2.36 \pm 1.3
TNF	0.47 \pm 0.8	0.47 \pm 0.62

* p < 0.05.

Tab. 1: Hladiny prozánětlivých cytokinů v mozkomíšním moku pacientů s depresivní poruchou ve srovnání se zdravými kontrolními jedinci. Uvedena je průměrná hodnota v pg/ml \pm statistická odchylka (Levine *et al.*, 1999).

3.4.7. Transport cytokinů přes hematoencefalickou bariéru

K produkci cytokinů nacházejících se v mozkomíšním moku dochází nejen přímo v mozku, ale do nervové tkáně se aktivně transportují i cytokiny z periferie. IL-1 β je aktivně transportován přenašečem, který sdílí s IL-1 α , tyto dva transporty jsou tedy kompetitivní. Transport je jednosměrný z krve do mozkové tkáně, stejně jako transport cytokinů IL-6 a TNF α . Jelikož mají IL-1 β , IL-6 a TNF α každý svůj transportér, svou koncentrací v plasmě vzájemně svůj transport neovlivňují. Cytokiny mohou do CNS vstupovat také přes cirkumventrikulární orgány, jejichž cévy nemají hematoencefalickou bariéru a jsou fenestrovány. Zde pak cytokiny ovlivňují nervová spojení vedoucí

hlouběji do mozku. Samotné cirkumventrikulární orgány reagují na přítomnost prozánětlivých cytokinů tvorbou a sekrecí prostaglandinů a tím zánětlivou odpověď zesilují (Guillot & Audus, 1990; Banks *et al.*, 1991; Banks *et al.*, 1994).

Opačný transport z CNS do periférie probíhá pro IL-1 β , IL-6 a TNF α pomocí reabsorpce mozkomíšního moku přes subarachnoideální klky.

4. Centrální nervová soustava

Zánětlivý proces je velmi úzce spojen s reakcí centrální nervové soustavy (CNS) na akutní stres. IL-1 β je považován za hlavní faktor, který proniká z periférie zasažené zánětem do CNS. Zde pak stimuluje HPA osu k produkci kortizolu a tím utlumení zánětu (viz kapitola 4.1.). Vliv prozánětlivých cytokinů na CNS bude popisován v následujících kapitolách o konkrétních cytokinech.

4.1. Fyziologická reakce CNS na stres

Akutní psychický stres aktivuje hypotalamo-hypofyzární dráhu, která je odpovědná za neuroendokrinní adaptaci organismu a vede k uvolnění kortizolu do krve. Z hypotalamu se uvolní kortikoliberin, na který reagují receptory v adenohypofýze. Zde kortikoliberin aktivuje tvorbu adenokortikotropního hormonu (ACTH), jehož vlivem se z kůry nadledvin začne uvolňovat kortizol. Kortizol patří do skupiny glukokortikoidních hormonů. Jeho hlavním cílem je mobilizovat organismus při stresové zátěži. Ovlivňuje energetický metabolismus organismu zvyšováním hladiny glukózy v krvi a stimulací lipolýzy. Zvyšuje krevní tlak a srdeční výdej a tím prokrvení tkání a jejich zásobení kyslíkem a živinami. Přípravuje tím jedince na boj nebo útěk. Při fyziologických hodnotách hladiny kortizolu v krvi má i protizánětlivý účinek, jelikož stimuluje tvorbu protizánětlivých cytokinů.

HPA osa je zpětnovazebně tlumena již nízkými hladinami kortizolu v krvi přes paraventriculární jádro hypotalamu.

Na hypotalamus je napojen limbický systém pouze malým množstvím přímých efektorových neuronů, přesto jsou hipokampus a amygdala zdrojem většiny stimulů pro HPA osu. Hipokampus je centrem paměti a vyšší hladiny kortizolu zde stimuluje ukládání nových informací. Kortizol je pro tvorbu paměti nezbytný a upevňuje paměťovou stopu v emocionálním kontextu. Amygdala rozeznává vzpomínky spojené s nepříjemnými emocionálními událostmi, hlavně strachem (McGaugh, 2002). Její aktivita tedy stres stupňuje a HPA osu stimuluje. Hipokampus zdravého jedince ovlivněný kortizolem zpětnovazebně HPA osu tlumí.

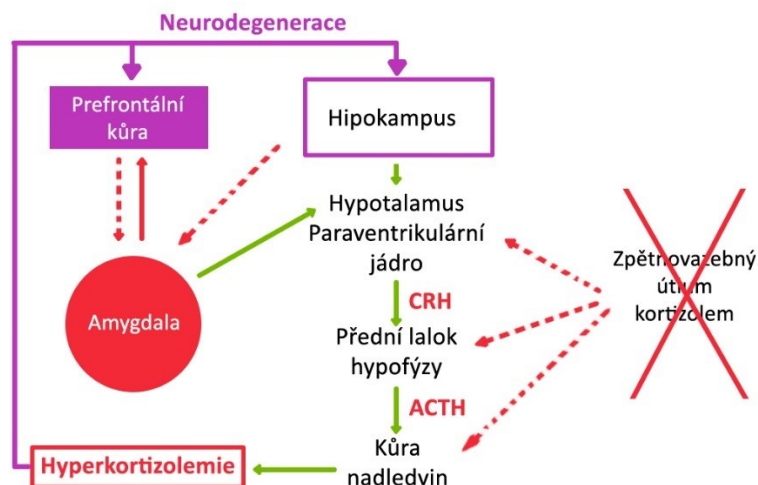
Integrace učení, paměti a emocí formovaných limbickým systémem probíhá v prefrontální kůře (PFC – z angl.: prefrontal cortex). Prefrontální kůra má na starost exekutivní funkce, rozlišování mezi dobrým a špatným, odhadování následků našich činů a regulaci souboru úkonů vedoucích ke konkrétnímu cíli. Reguluje prožívání emocí a aktivitu amygdaly (Preiss, 2006).

4.1.1. Kortizol a imunodeficience

Zvýšený kortizol v krvi má na svědomí již zmíněnou imunodeficienci, a to pokles eozinofilů, NK buněk a neaktivovaných lymfocytů. Způsobuje atrofii lymfatické tkáně a tlumí Th1 buňky v tvorbě IL-2 a IF γ a posiluje Th2 buňky v tvorbě IL-4 a IL-10, které následně modulují buněčnou imunitní odpověď. Proti tomu však stojí některé studie, které prokázaly nižší počet buněk exprimujících IL-10 u pacientů s depresivní poruchou. (Barbosa *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2017) Kortizol tlumí i tvorbu monocytárního IL-12. Naopak podporuje tvorbu IL-1 a IL-6, čímž se zapojuje do cytokinové etiologie depresivní poruchy. Hladina kortizolu je pak zpětnovazebně zvyšována signalizací IL-1 β a TNF α , přičemž jejich společné působení účinek ještě stupňuje. (Brebner *et al.*, 2000)

4.2. CNS a chronický stres

Následkem chronického stresu může dojít k deregulaci HPA osy, zvýšené tvorbě kortizolu a jeho neurodegenerativního vlivu na hipokampus a PFC. Aktivita amygdaly je zvýšena, jelikož není dostatečně tlumena PFC a posiluje tvorbu CRH v hypotalamu. Tím je potlačen i tlumící zpětnovazebný efekt kortizolu na paraventriculární jádro hypotalamu. Aktivita HPA osy je tak dlouhodobě zvýšena a vede k hyperkortizolemii (obr. 5) (Lakshminarasimhan a Chattarji, 2012).



Obr. 5: Hyperkortizolemie a její vliv na HPA osu, limbický systém a prefrontální kůru. Hypotalamus, hypofýza ani kůra nadledvin není zpětnovazebně tlumena kortizolem a tak se stále tvoří další. Neurodegenerovaná prefrontální kůra a hipokampus neřídí dostatečně amygdalu, která je kortizolem naopak posílena a dále podporuje HPA osu (Web 4).

Při chronickém stresu dochází u výše zmíněných struktur CNS k často trvalým morfologickým i funkčním změnám, které jsou stále předmětem výzkumů. Tyto změny byly zjištěny u depresivních jedinců (podrobně viz kapitoly 4.2.1. – 4.2.3.) a zvýšená či snížená aktivita jednotlivých částí CNS vede k depresivní symptomatologii. Proto se chronický stres, v jehož původu má roli i zánět a prozánětlivé cytokiny, považujeme za jeden z etiologických faktorů deprese.

4.2.1. Prefrontální kůra

Prefrontální kůra je část mozku zapojená do prožívání emocí a její morfologie a funkce je ovlivněna chronickým stresem, který je jednou z možných příčin depresivních poruch. Už akutní stres způsobuje lehké disfunkce PFC s úbytkem aktivity v dorsolaterální části, které se vysvětlují vyššími hladinami kortizolu v krvi (Qin *et al.*, 2009). U depresivní poruchy dochází k úbytku neuronů v PFC, který u pacientů koreluje s množstvím prodělaných depresivních příhod. Nekoreluje však se subjektivním hodnocením síly depresivních příznaků a výsledky se neliší u mužů a žen. Testování jedinci (52 pacientů a 51 zdravých kontrolních jedinců) byli nezalčení a byli rozděleni do skupin podle počtu prodělaných depresivních epizod a aktuální diagnózy (Treadway *et al.*, 2015).

4.2.1.1. *EEG prefrontální kůry*

Aktivita PFC je v EEG vyjádřena vlnami theta (Asada *et al.*, 1999). 87 pacientům s depresivními poruchami diagnostikovanými na základě MADRS dotazníku (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) bylo měřeno EEG. Pacienti byli poté léčeni různými antidepresivy přes 4 týdny. Cílem

studie bylo určit, zda změna v kvantitativním EEG pacientů před a krátce po zaléčení dokáže předpovědět úspěch léčby. Před léčbou bylo pacientům naměřeno kvantitativní EEG v relaxovaném stavu se zavřenými očima po dobu 10 minut. Další EEG bylo naměřeno po 1 týdnu léčby, kdy dochází ke zlepšení u pacientů nejlépe reagujících na léčbu. MADRS dotazník pacienti vyplňovali po 1 týdnu (spolu s EEG) a po 2 týdnech léčby. Během úspěšné léčby docházelo ke snižování výskytu theta vln v PFC. Toto snížení po týdnu léčby korelovalo se snížením depresivních příznaků podle obou MADRS dotazníků (Bares *et al.*, 2014).

Předpokladu snižování theta aktivity v PFC během úspěšné léčby pak neodpovídá studie, ve které sledovali 20 pacientů s unipolární depresivní poruchou diagnostikovaných na základě HRSD dotazníku (z angl.: Hamilton Rating Scale for Depression) pomocí kvantitativního EEG. Je však zajímavá tím, že autoři popisují vlnovou aktivitu v konkrétních částech PFC. Nejprve byly naměřeny výchozí hodnoty EEG nezaléčených pacientů, které byly následně srovnány s hodnotami po 4 týdnech léčby SSRI. Po 4 týdnech léčby pacienti znovu vyplnili HRSD dotazník a výzkumníci regresní analýzou vyhodnotili, které hodnoty EEG nezaléčených pacientů předpovídaly nejúspěšnější léčbu a jak se hodnoty EEG v průběhu úspěšné léčby změnily. Úspěšná léčba antidepresivy zvýšila výskyt theta vln v pravé ventromediální a levé dorsolaterální PFC a snížila výskyt alfa vln v dorsolaterální PFC. Nejlépe na léčbu reagovali pacienti, kteří měli před léčbou slabou theta aktivitu v pravé dorsální PFC a silnou alfa aktivitu v levé dorsolaterální PFC (Haghighi *et al.*, 2017).

4.2.2. Hipokampus

Hipokampus má vysokou hustotu glukokortikoidních receptorů (GR) a ty proto výrazně regulují jeho funkci a morfologii. Ve velkých dávkách kortizol negativně ovlivňuje výkon hipokampu a způsobuje jeho atrofii. Atrofie hipokampu se posuzuje podle jeho absolutní velikosti. Patologickým mechanismem zde pak může být snížená hustota dendritických spojů, atrofie neuronů a tím snížení jejich počtu nebo snížená neurogeneze. Atrofovaný hipokampus ztrácí svůj tlumící efekt na HPA osu, změny v hipokampu se však považují za vratné (Lakshminarasimhan a Chattarji, 2012).

U neléčených pacientů s depresivní poruchou byla atrofie hipokampu prokázána. Atrofie hipokampu u depresivních pacientů byla nejvyšší v gyrus dentate. V této oblasti také atrofie korelovala s počtem depresivních epizod. Oproti kontrolám však byly atrofované všechny části hipokampu (Treadway *et al.*, 2015). Pacienti s atrofovaným hipokampem prokazují horší krátkodobou paměť, schopnost udržet pozornost se však oproti kontrolám neliší. Zhoršená schopnost učení koreluje s délkou choroby (Kuhn *et al.*, 2014). Léčba antidepresivy pak působila výrazně neuroprotektivně a nebyla nalezena korelace mezi délkou zaléčené depresivní choroby a ztrátou objemu hipokampu (Sheline *et al.*, 2003).

4.2.3. Amygdala

Amygdala je hlavním centrem pro prožívání emocí a hraje důležitou roli v reakci na strach. U pacientů s depresivní poruchou koreluje síla příznaků deprese s intenzitou prožívání strachu, tato intenzita také téměř koreluje s délkou trvání choroby ($p = 0,053$) (Kuhn *et al.*, 2014).

Vliv stresu se v amygdale manifestuje oproti hipokampu odlišně. První den po ukončení chronického stresu imobilizací byla u potkanů pozorována atrofie pyramidových neuronů v CA3 oblasti hipokampu. Oproti tomu v amygdale byl pozorován dendritický růst. V amygdale byla oproti hipokampu naměřena signifikantně vyšší hladina BDNF, který je považován za jeden ze základních nervových růstových faktorů. Změny v amygdale způsobené stresem se na rozdíl od hipokampu považují za trvalé. Po 21 dnech rekonvalescence po chronickém stresu atrofie CA3 oblasti vymizela, avšak hypertrofie amygdaly zůstávala stejná. Opět se lišila i hladina BDNF, která byla v hipokampu po 21 dnech rekonvalescence shodná s kontrolními zvířaty, v amygdale však zůstala vyšší (Lakshminarasimhan a Chattarji, 2012).

5. Interleukin 1 β

5.1. Možný mechanismus vzniku depresivních poruch vlivem IL-1 β

Vlivem stresu se uvolňuje IL-1 β jehož vlivem vzrůstá v hypotalamu hladina noradrenalinu, adrenalinu a serotoninu a jejich metabolitů (Shintani *et al.*, 1993). Tento stav lze blokovat podáním antagonisty receptoru IL-1 β – IL-1 β Ra, který má stejnou velikost jako IL-1 β a specificky blokuje IL-1 β receptor (IL-1 β R). Tím se sníží uvolnění ACTH do krevní plasmy, ke kterému během stresu dochází. To je důkazem, že IL-1 β zpětnovazebně posiluje hypotalamo-hypofyzární dráhu (Shintani *et al.*, 1995; Koo, 2008).

IL-1 β stimuluje expresi mRNA pro serotoninový transportér a tím zvyšuje jeho zastoupení na membráně neuronů, také aktivuje jeho činnost. Signální dráha regulace transkripce serotoninového transportéru bez přítomnosti cytokinu využívá cAMP jako druhého posla. V případě přítomnosti IL-1 β jde signální dráha mimo cAMP, jehož hladina se v buňce nemění. Vliv IL-1 β na serotoninový transportér je specifický a kineticky je ovlivněna hlavně rychlost transportéru, ne jeho afinita. Po podání IL-1 β hustota transportéru stoupá až 2,5x, množství specifické mRNA pro transportér vzrůstá až 3,5x a to zvýšenou transkripcí, ne změnou stability mRNA (Ramamoorthy *et al.*, 1995; Zhu *et al.*, 2006).

IL-1 β posiluje i aktivitu serotoninového receptoru (Zhang *et al.*, 2007). Ten pak stimuluje expresi a funkci GR v hipokampu. Tím jak počet GR stoupá stává se hipokampus více reaktivní na vysoké hladiny kortizolu (Kwan *et al.*, 2016).

Vyšší zastoupení serotoninového transportéru a jeho zvýšená kinetická aktivita vedou k výraznému snížení doby působení serotoninu na synapsi. Nedostatečná signalizace serotoninem pak způsobuje depresivní příznaky. Vliv IL-1 β byl prokázán i v etiologii poporodní deprese u jinak zdravých žen (Corwin *et al.*, 2008).

5.2. IL-1 β a hipokampus

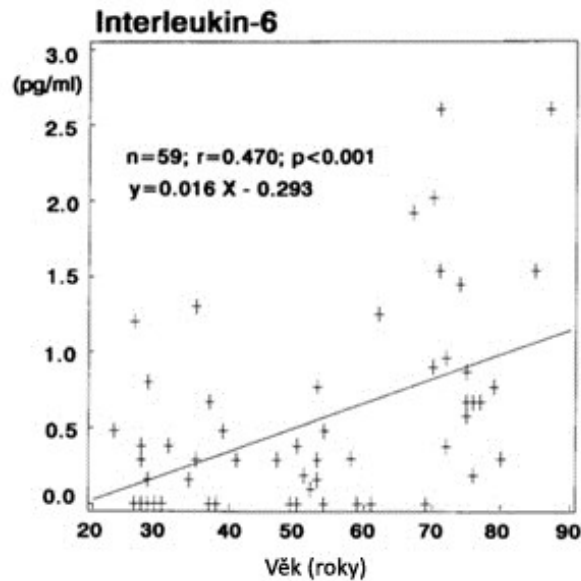
IL-1 β R je silně exprimován v hipokampu ve vrstvě granulárních buněk, CA1 buněk, CA3 buněk a pyramidových buněk. Část buněk exprimujících IL-1 β R zároveň exprimuje marker neurálních progenitorových buněk – SOX2. Tyto buňky pak mají vlivem IL-1 β redukováné buněčné cykly, což je považováno za sníženou neurogenezi (Shintani *et al.*, 1995; Koo, 2008).

Podáváním exogenního IL-1 β klesal u myši počet buněk v gyrus dentate, což prokázalo sníženou neurogenezi. Při pozorování snížené buněčné proliferace byly vyloučeny apoptotické děje. Antiproliferativní vliv IL-1 β přetrval několik týdnů po jeho podání. Pokles neurogeneze se však podařilo blokovat antagonistou IL-1 β Ra. Výše zmíněné efekty IL-1 β , a tedy i akutního stresu, nebyly pozorovány u myši s delecí genu pro receptor IL-1 β R. Taktéž blokace IL-1 β přes IL-1 β Ra vedla k vymizení anhedonie (neschopnost prožívat jakoukoli radost) při stresu chronickém (Koo, 2008).

Studie zkoumající konkrétní části hipokampu, které nejvíce exprimují IL-1 β u 13 dní starých potkanů ukázala, že nejvýraznější exprese IL-1 β je u CA1 buněk 6 hodin po akutním stresovém prožitku. Signifikantně vyšší exprese oproti kontrolám, ale výrazně nižší než u CA1 buněk, pak byla zaznamenána v gyrus dentate a v hilu. Zajímavé je, že v oblasti CA1 bylo 24 hodin po akutní stresové odpovědi nalezeno nejvíce poškozených neuronů. Hladina IL-1 β však již byla srovnatelná s kontrolami (Álvarez-Croda *et al.*, 2016).

6. Interleukin 6

Hladina IL-6 souvisí s věkem člověka, se kterým přímo koreluje (Wei *et al.*, 1992; Hager *et al.*, 1994) (obr: 6). Tento fakt se tedy musí zohlednit i při posuzování hladin IL-6 u depresivních pacientů různého věku.



Obr. 6: Hodnoty IL-6 v plasmě zdravých lidí různého věku. Hladina IL-6 se vzrůstajícím věkem stoupá exponenciálně (i když ve studii uvádějí lineární růst, dle uvedených dat více odpovídá exponenciální růst) (Hager *et al.*, 1994).

6.1. IL-6 u pacientů s depresivní poruchou

U pacientů s depresivní poruchou byla prokázána vyšší hladina sérového IL-6 (Köhler *et al.*, 2017). Nebyly pozorovány žádné rozdíly v hladině IL-6 mezi unipolární a bipolární depresí (Wu *et al.*, 2017). Zvýšený IL-6 však byl pozorován ve dvou studiích nejen během akutní fáze depresivní poruchy, ale i během remise a dokonce po залечení. Subjektivně prožívaná síla depresivních příznaků se u pacientů hodnotila pomocí dotazníku HRSD. Po залечení nastalo v tomto hodnocení výrazné zlepšení. Hladina IL-6 tedy podle těchto dvou studií nekoreluje se subjektivními prožitky při depresivní poruše. Ani jedna ze studií však nijak nezapočítává stoupající hladinu IL-6 v krvi s věkem. Maes *et al.*, (1995) pracoval s 61 depresivními pacienty a uvádí pouze věkový průměr. Lavebratt *et al.*, (2017) pracoval se 116 jedinci a uvádí věkové rozmezí 18-64 let.

Podle další studie, kde se zkoumaly plasmatické hladiny IL-6 u 34 pacientů nad 60 let a následný vliv na paměť a kognitivní funkce, tyto hladiny korelovaly se silou depresivních příznaků (HRSD). Depresivní pacienti pak vykazovali zhoršení kognitivních funkcí při vyšší hladině IL-6, kontrolní jedinci bez depresivní poruchy, ale s obdobně zvýšenou hladinou IL-6 však měli kognitivní funkce nezměněny oproti třetí skupině zdravých jedinců bez deprese a normální hladinou IL-6. Samotný zvýšený IL-6 tedy pravděpodobně kognitivní funkce neovlivňuje a je zapotřebí ještě jiných vlivů z depresivní symptomatologie (Charlton *et al.*, 2017).

Podle jiné studie by IL-6 mohl být použit jako marker pro měření předpokládané odpovědi na léčbu antidepressivy, jelikož pacienti reagující dobře na léčbu SSRI medikací vykazovali před залечením

nižší hladiny IL-6 v plasmě než zdraví kontrolní jedinci. Naopak pacienti, kteří na léčbu nereagovali vůbec nebo minimálně, měli před zaléčením vyšší hladiny IL-6 v plasmě než zdraví kontrolní jedinci. Po zaléčení se hladiny IL-6 srovnaly u všech tří skupin na stejnou úroveň (Lanquillon, 2000).

IL-6 na rozdíl od IL-1 β a TNF α nezvyšuje zpětnovazebně hladinu kortizolu v krvi (Brebner *et al.*, 2000).

7. TNF α

TNF α stejně jako IL-1 β aktivuje serotoninový transportér (Zhu *et al.*, 2006), nezvyšuje však expresi jeho mRNA. Stejně, jako IL-1 β také zpětnovazebně posiluje aktivitu HPA osy a zvyšuje hladinu kortizolu v krvi (Brebner *et al.*, 2000). Hladina TNF α v plasmě nekoreluje se subjektivním prožíváním síly depresivních příznaků (HRSD) (Charlton *et al.*, 2017), obecně je však u depresivních pacientů výrazně zvýšena (Köhler *et al.*, 2017).

7.1. TNF α a neuro-synaptická plasticita

BDNF je důležitý růstový faktor nervové tkáně. Při jeho nedostatku dochází k atrofii neuronů. Míra atrofie hipokampu koreluje s mírou depresivních symptomů, otázkou však stále zůstává příčinná souvislost. Již jsem zmínila vliv kortizolu atrofii hipokampu (viz kapitola 4.2.2.). Snížená exprese BDNF vlivem TNF α je pak další negativní vliv stresu vedoucí k depresivním poruchám.

Byl prokázán přímý vliv TNF α na expresi BDNF v hipokampu. U myší se zvýšenou hladinou TNF α exprese BDNF v hipokampu klesla. Přímá souvislost se potvrdila pokusem na myších s delecí receptoru pro TNF α . U nich i při zvýšené hladině TNF α byla exprese BDNF v hipokampu zachována na původní úrovni. Vliv TNF α na morfologii neurálních synapsí byl také studován v *in vitro* kulturách hipokampu a páteřní míchy. Prokázalo se, že vyšší koncentrace TNF α (10 ng/ml) redukuje délku bazálních dendritů a počet propojení bazálních dendritů u pyramidových neuronů v CA1 oblasti hipokampu. U apikálních dendritů pak vedla k obdobným výsledkům už koncentrace TNF α 1 ng/ml. V páteřní míše byl pozorován vliv opačný, už 1 ng/ml TNF α zvýšil délku dendritů a počet jejich synapsí. Celková hustota dendritů v páteřní míše pak byla zvýšena po aplikaci 10 ng/ml TNF α (Liu *et al.*, 2016).

7.2. Vliv TNF α na kognitivní funkce a hladinu BDNF v hipokampu

Neurální změny při chronickém stresu vedoucím k depresivním poruchám byly prokázány i v další studii, kdy byly potkani vystavováni náhodnému stresu po dobu 8 týdnů. Jedna ze dvou stresovaných

skupin dostávala látku infliximab (protizánětlivá chimérická lidsko-myší IgG1 monoklonální protilátka). Byly tak testovány 3 skupiny zvířat: nestresované kontroly (C), stresovaná zvířata bez medikace (SA) a stresovaná zvířata s infliximabem (SAI). Po stresovém období podstoupili potkani několik testů: srovnání lokomoční aktivity, passive-avoidance test (PA) a test v Morrisově vodním bludišti. U lokomoční aktivity nebyly zaznamenány rozdíly mezi skupinami. U PA testu už byl signifikantní rozdíl mezi C a SA, taktéž mezi SAI a SA. Mezi C a SAI rozdíl nebyl. Výsledky Morrisova vodního bludiště pak byly obdobné PA testu. Výsledky tedy ukázaly, že SA skupina měla mnohem větší problémy s učením než zbylé dvě, a projevovala vyšší míru úzkostného chování (Şahin *et al.*, 2015).

V tomto experimentu byla měřena i hladina BDNF. V CA3 oblasti hipokampu byl nižší podíl BDNF u SA než u skupiny C a také u SA v porovnání se skupinou SAI. Skupiny SAI a C se mezi sebou nelišily. V CA1 oblasti hipokampu byl naměřen signifikantní rozdíl BDNF mezi všemi třemi skupinami. Zde měly kontroly nejvyšší hladinu BDNF, SAI zvířata střední a SA zvířata nejnižší (Şahin *et al.*, 2015).

8. Ovlivnění hladiny prozánětlivých interleukinů v plasmě depresivních pacientů fyzickou aktivitou

8.1. IL-6

Fyzická aktivita je známá svými protizánětlivými účinky, a tak bylo měřeno, jak hodina cvičení 3x v týdnu po dobu 12 týdnů ovlivní hladinu IL-6 u pacientů s depresivní poruchou. Hladina IL-6 v plasmě koreluje s BMI (z angl.: Body Mass Index) a proto byly mnohem vyšší hladiny IL-6 naměřeny u obézních jedinců. Pacienti vykonávali 3 druhy fyzické zátěže rozdělené podle obtížnosti a to mírnou, střední a vysokou. Na konci experimentu pacienti všech tří skupin hodnotili intenzitu své deprese jako mírnější (MADRS dotazník). Nejvýraznější zlepšení bylo zaznamenáno u jedinců s nízkou fyzickou zátěží. Hladina IL-6 po 12 týdnech fyzické aktivity u pacientů klesla, když se však měřili jednotlivé skupiny dle fyzického zatížení, pacienti s mírnou a střední fyzickou zátěží měli hladiny IL-6 nižší než před experimentem, skupina s vysokou fyzickou zátěží měla naopak hladinu IL-6 vyšší.

Pacienti s vážnějšími příznaky deprese před experimentem pak měli největší pokles v hladině IL-6 a byla prokázána korelace mezi poklesem hladiny IL-6 a zmírněnými příznaky deprese. Jak už jsem ale zmínila výše, autoři studie pracovali se 116 pacienty ve věkovém rozmezí 18 - 64 let a studie nijak nezohledňuje stoupající hladinu IL-6 s věkem (Lavebratt *et al.*, 2017). Výsledky se liší od porovnávání

hladin IL-6 v plasmě před a po zaléčení antidepresivy, kde hladina IL-6 v plasmě se zmírněním depresivních příznaků nekorelovala (Lanquillon, 2000).

8.2. TNF α a IL-1 β

V jiné studii se zaměřili na účinek cvičení na hladinu TNF α a IL-1 β u pacientů nereagujících na SSRI léčbu. Pokus trval také dvanáct týdnů, fyzická aktivita byla rozdělena do dvou stupňů – na lehkou a těžkou – definovaných energetickým výdejem. Výsledky ukázaly přímou korelaci mezi počáteční hladinou TNF α a mírou ústupu depresivních příznaků po 12 týdnech cvičení. Počáteční hladina TNF α také nepřímo korelovala s účinností léčby SSRI antidepresivy. Míra fyzické zátěže se zmírněním příznaků nekorelovala. TNF α byl jediný cytokin, u kterého hrála roli počáteční hladina (Rethorst *et al.*, 2013).

Absolutní pokles hladiny IL-1 β během pokusu koreloval u obou skupin s ústupem všech depresivních příznaků. Pro ostatní cytokiny toto neplatilo. Avšak pokles hladiny žádného z cytokinů (a to jak v rámci celého pokusu, tak v rámci každé skupiny zvlášť) bohužel nebyl signifikantní (Rethorst *et al.*, 2013).

9. Závěr

Prozánětlivé cytokiny vznikají v organismu dvěma hlavními způsoby. První zahrnuje aktivaci dráhy NF- κ B imunitních buněk na periferii fyzickým stresem ať už vnějším nebo vnitřním vlivem. Druhý způsob je pak nepřímá aktivace či zpětnovazebné posilování dráhy NF- κ B kortizolem, který se v organismu uvolňuje i při stresu psychickém. Obě tyto dráhy jsou pak propojeny a vzájemně se posilují. Při silném psychickém stresu kortizol ztrácí svoji protizánětlivou úlohu a naopak jeho vysoké hladiny v krvi zpětnovazebně posilují HPA osu a tvorbu dalšího kortizolu. HPA osu posilují přímým působením i IL-1 β a TNF α .

Vysoké hladiny kortizolu a interleukinů pak ovlivňují morfologicky a funkčně další části CNS. Vlivem kortizolu, TNF α a IL- β dochází k atrofii hipokampu a prefrontální kůry. Atrofovaný hipokampus netlumí HPA osu a způsobuje horší krátkodobou paměť a poruchy učení. Atrofovaná prefrontální kůra způsobuje zhoršené kognitivní funkce a nedostatečně reguluje amygdalu a vyhodnocování emocí. V amygdale naopak stoupá hladina BDNF a jelikož není tlumena prefrontální kůrou, zpětnovazebně posiluje HPA osu a způsobuje silné a špatně kontrolovatelné vnímání emocí, hlavně strachu.

IL-1 β ovlivňuje negativně serotonergní neurotransmisi. Zvyšuje citlivost serotoninových receptorů, které mají dále vliv na glukokortikoidní receptory hipokampu a vzrůstá tak citlivost hipokampu na kortizol. Zvyšuje zastoupení serotoninového transportéru na membráně neuronů a spolu s TNF α zvyšuje jeho kinetiku a tím snižuje serotoninovou signalizaci. Nedostatečná signalizace serotoninu přispívá k depresivní anhedonii.

Přesto, že dosavadní léčba depresivních poruch pracuje právě se serotonergní neurotransmisí, kterou se snaží pomocí SSRI antidepresiv posílit, i současné studie uvádějí, že přesný princip fungování této léčby stále není znám. Jisté ale je, že se tato léčba zaměřuje na potlačení projevů depresivních poruch. Proto je důležité dále hledat hlavně příčiny a jejich možné ovlivnění. Hladina zánětlivých cytokinů v krvi jde ovlivnit i bez léčby a to stravou a pravidelným cvičením, které u pacientů přineslo zlepšení depresivních příznaků. Výsledky jsou však rozporuplné, protože studií je málo, část dat je statisticky nesignifikantní a naměřené hodnoty cytokinů po fyzické aktivitě neodpovídají naměřeným hodnotám po úspěšném zaléčení antidepresivy.

Nejdůležitější aspekt pro zaměření budoucího výzkumu vidím v tom, že se výrazně liší hladiny prozánětlivých cytokinů depresivních pacientů naměřené v krvi a v mozkomíšním moku. Hladiny prozánětlivých cytokinů v CSF depresivních pacientů, které v této práci uvádím, pocházejí dokonce jen z jedné studie, protože jinou studii se signifikantními výsledky jsem nenašla. Je tedy potřeba

zkoumat cytokiny v CSF u depresivních pacientů a zaměřit se na problematiku překonávání hematoencefalické bariéry a na původ cytokinů. Už víme, že cytokiny z periferie umí vstupovat do mozku, ale na kolik je transport jednosměrný a na kolik se na rozdílných hladinách cytokinů v krvi a CSF podílí jejich syntéza gliovými buňkami?

Také výzkum hladiny a působení jednotlivých cytokinů u depresivních jedinců je poněkud neúplný. Největší počet studií se věnuje IL-1 β , protože se zdá, že je do stresové a zánětové problematiky nejvíce zapojen. I u něj ale chybí výzkumy zaměřené na zcela rozdílné hodnoty tohoto cytokinu na periférii a v CNS depresivních jedinců. Ani v jedné studii měřící hladiny IL-6 v krvi pacientů jsem nenašla započítání aspektu vzrůstající hladiny tohoto interleukinu s věkem. Dále studie uvádějí jeho vyšší hodnoty u depresivních jedinců, ty ale neklesají ani po odeznění depresivních příznaků. Vysoká hladina IL-6 ale nějaký vliv má, protože u léčby antidepresivy určuje její účinnost. Studie se rozcházejí i v otázce zpětného ovlivnění HPA osy interleukinem 6.

10. Seznam zkratk

5-LPO.....	5-lipid peroxidáza
ACTH.....	adenokortikotropní hormon
BDNF.....	nervový růstový faktor (z angl.: brain-derived neurotrophic factor)
BMI.....	index tělesné hmotnosti (z angl.: body mass index)
BSID.....	dotazník pro zhodnocení vývoje dítěte (z angl.: The Bayley Scales of Infant Development)
C.....	kontrolní skupina zdravých jedinců
CA1 buňky.....	buňky zóny 1 v <i>Cornu Ammonis</i> v hipokampu
CA3 buňky.....	buňky zóny 3 v <i>Cornu Ammonis</i> v hipokampu
cAMP.....	cyklický adenosinmonofosfát
CBCL.....	dotazník pro zhodnocení psych. vývoje dítěte (z angl.: The Child Behavior Checklist)
CNS.....	centrální nervová soustava
COX-2.....	cyklooxygenáza-2
CRH.....	kortikoliberin
CRP.....	C reaktivní protein
CSF.....	mozkomíšní mok (z angl.: cerebrospinal fluid)
DAMP.....	molekulární signály poškození tkáně (z angl.: damage/danger-associated molecular patterns)
EEG.....	elektroencefalograf
EU.....	Evropská unie
GHQ.....	dotazník pro zhodnocení zdravotního stavu člověka (z angl.: The General Health Questionnaire)
GR.....	glukokortikoidní receptory
HPA.....	hypotalamo-hypofyzární dráha (z angl.: hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
HRSD.....	dotazník pro zhodnocení síly depresivních příznaků pacienta (z angl.: Hamilton Rating Scale for Depression)
IF γ	interferon γ
IgG1.....	protizánětlivá chimérická monoklonální lidsko-myší protilátka
I κ B.....	inhibiční protein podjednotek transkripčního faktoru kappa B
IL-10.....	interleukin 10
IL-12.....	interleukin 12
IL-1 α	interleukin 1 α
IL-1 β	interleukin 1 β
IL-1 β R.....	receptor pro interleukin 1 β
IL-1 β Ra.....	antagonista pro receptor interleukinu 1 β
IL-1RI.....	receptor pro interleukiny 1 α a 1 β
IL-2.....	interleukin 2
IL-4.....	interleukin 4
IL-6.....	interleukin 6
LPS.....	lipopolysacharid

LT	leukotrieny
MADRS	dotazník (škála) pro zhodnocení síly depresivních příznaků pacienta (z angl.: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale)
MEH	vysokohmotnostní proteinová frakce z membrány slávky jedlé
mRNA	ribonukleová kyselina kódující syntézu bílkovin (z angl.: messenger ribonucleic acid)
n-3 PUFA	polynenasycené mastné kyseliny s dvojnou vazbou na 3. uhlíku
n-6 PUFA	polynenasycené mastné kyseliny s dvojnou vazbou na 6. uhlíku
NF-κB	transkripční faktor kappa B (z angl.: Nuclear Factor–kappa B)
NK buňky	buňky primární nespecifické imunity (z angl.: Natural Killers)
p50	podjednotka transkripčního faktoru kappa B
p65	podjednotka transkripčního faktoru kappa B
PA	passive-avoidance test
PAMP	molekulární signály vstupu patogenu do organismu (z angl.: pathogen-associated molecular patterns)
PFC	prefrontální kůra (z angl.: prefrontal cortex)
PG	prostaglandiny
PGE2	prostaglandin E2
SA	stresovaná zvířata (z angl.: stressed animals)
SAI	stresovaná zvířata, kterým byl podán infiximab (z angl.: stressed animals with infiximab)
SOX2	transkripční faktor neurálních progenitorových buněk nezbytný pro sebeobnovu
SSRI	antidepresiva prodlužující působení serotoninu na synapsi (z angl.: serotonin reuptake inhibitors)
Th1	pomocné T lymfocyty podporující buněčnou část imunity (z angl.: T helper 1)
Th2	pomocné T lymfocyty podporující protilátkovou část imunity (z angl.: T helper 2)
TLRs	Toll-like receptory
TNFα	tumor nekrotizující faktor α
TX	tromboxany
WHO	Světová zdravotnická organizace

11. Seznam použité literatury

Álvarez-Croda, D.-M., Santiago-García, J., Medel-Matus, J.S., Martínez-Quiroz, J., Puig-Lagunes, A.A., Beltrán-Parrazal, L., López-Meraz, M.-L., Álvarez-Croda, D.-M., Santiago-García, J., Medel-Matus, J.S., Martínez-Quiroz, J., Puig-Lagunes, A.A., Beltrán-Parrazal, L., & López-Meraz, M.-L. (2016) Hippocampal distribution of IL-1 β and IL-1RI following lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in the developing rat. *An. Acad. Bras. Cienc.*, **88**, 653–663.

Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., & Tonoike, M. (1999) Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci. Lett.*, **274**, 29–32.

Banks, W.A., Kastin, A.J., & Gutierrez, E.G. (1994) Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci. Lett.*, **179**, 53–56.

Banks, W.A., Ortiz, L., Plotkin, S.R., & Kastin, A.J. (1991) Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **259**, 988–996.

Barbosa, I.G., Rocha, N.P., Assis, F., Vieira, E.L.M., Soares, J.C., Bauer, M.E., & Teixeira, A.L. (2015) Monocyte and Lymphocyte Activation in Bipolar Disorder: A New Piece in the Puzzle of Immune Dysfunction in Mood Disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **18**, 21.

Bares, M., Novak, T., Kopecek, M., Brunovsky, M., Stopkova, P., & Höschl, C. (2014) The effectiveness of prefrontal theta cordance and early reduction of depressive symptoms in the prediction of antidepressant treatment outcome in patients with resistant depression: analysis of naturalistic data. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **265**, 73–82.

Brebner, K., Hayley, S., Zacharko, R., Merali, Z., & Anisman, H. (2000) Synergistic Effects of Interleukin-1 β , Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α Central Monoamine, Corticosterone, and Behavioral Variations. *Neuropsychopharmacology*, **22**, 566–580.

Corwin, E.J., Johnston, N., & Pugh, L. (2008) Symptoms of Postpartum Depression Associated With Elevated Levels of Interleukin-1 Beta During the First Month Postpartum. *Biol. Res. Nurs.*, **10**, 128–133.

Cubała, W.J., Landowski, J., Dziadziuszko, M., Chrzanowska, A., & Wielgomas, B. (2016) Magnesium, C-reactive protein, and cortisol in drug-naïve patients with short illness-duration, first

episode major depressive disorder: possible immunomodulatory role for magnesium. *Magnes. Res.*, **29**, 169–174.

Dalli, J., Chiang, N., & Serhan, C.N. (2015) Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat. Med.*, **21**, 1071–1075.

* Fernandes, B.S., Steiner, J., Molendijk, M.L., Dodd, S., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Jacka, F., Köhler, C.A., Karmakar, C., Carvalho, A.F., & Berk, M. (2016) C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, **3**, 1147–1156.

Guillot, F.L. & Audus, K.L. (1990) Angiotensin Peptide Regulation of Fluid-Phase Endocytosis in Brain Microvessel Endothelial Cell Monolayers. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **10**, 827–834.

Hager, K., Machein, U., Krieger, S., Platt, D., Seefried, G., & Bauer, J. (1994) Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. *Neurobiol. Aging*, **15**, 771–772.

Haghighi, M., Ludyga, S., Rahimi, B., Jahangard, L., Ahmadpanah, M., Torabian, S., Esnaashari, F., Nazaribadie, M., Bajoghli, H., Sadeghi Bahmani, D., Holsboer-Trachsler, E., & Brand, S. (2017) In patients suffering from major depressive disorders, quantitative EEG showed favorable changes in left and right prefrontal cortex. *Psychiatry Res.*, **251**, 137–141.

Hinson, R.M., Williams, J.A., & Shacter, E. (1996) Elevated interleukin 6 is induced by prostaglandin E2 in a murine model of inflammation: possible role of cyclooxygenase-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**, 4885–4890.

Horton, J.K., Williams, A.S., Smith-Phillips, Z., Martin, R.C., & O'Beirne, G. (1999) Intracellular Measurement of Prostaglandin E2: Effect of Anti-inflammatory Drugs on Cyclooxygenase Activity and Prostanoid Expression. *Anal. Biochem.*, **271**, 18–28.

Huang, Q.-J., Jiang, H., Hao, X.-L., & Minor, T.R. (2004) Brain IL-1 β was involved in reserpine-induced behavioral depression in rats. *Acta Pharmacol Sin*, **25**, 293–296.

Charlton, R.A., Lamar, M., Zhang, A., Ren, X., Ajilore, O., Pandey, G.N., & Kumar, A. (2017) Associations between pro-inflammatory cytokines, learning, and memory in late-life depression and healthy aging. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, (prijato do tisku).

Irwin, M. & Gillin, J.C. (1987) Impaired natural killer cell activity among depressed patients. *Psychiatry Res.*, **20**, 181–182.

Kaltschmidt, B., Ndiaye, D., Korte, M., Pothion, S., Arbibe, L., Prüllage, M., Pfeiffer, J., Lindecke, A., Staiger, V., Israël, A., Kaltschmidt, C., & Mémet, S. (2006) NF-kappaB regulates spatial memory formation and synaptic plasticity through protein kinase A/CREB signaling. *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 2936–2946.

* Karin, M. (1999) The beginning of the end: IkappaB kinase (IKK) and NF-kappaB activation. *J. Biol. Chem.*, **274**, 27339–27342.

Kim, Y.-S., Ahn, C.-B., & Je, J.-Y. (2016) Anti-inflammatory action of high molecular weight *Mytilus edulis* hydrolysates fraction in LPS-induced RAW264.7 macrophage via NF- κ B and MAPK pathways. *Food Chem.*, **202**, 9–14.

Köhler-Forsberg, O., Buttenschön, H.N., Tansey, K.E., Maier, W., Hauser, J., Dernovsek, M.Z., Henigsberg, N., Souery, D., Farmer, A., Rietschel, M., McGuffin, P., Aitchison, K.J., Uher, R., & Mors, O. (2017) Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain. Behav. Immun.*, (přijato do tisku).

Köhler, C.A., Freitas, T.H., Maes, M., de Andrade, N.Q., Liu, C.S., Fernandes, B.S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C.L., Miller, B.J., Lanctôt, K.L., & Carvalho, A.F. (2017) Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.*, (přijato do tisku).

Koo, J.W. & Duman, R.S. (2008) IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **105**, 751–756.

Kronfol, Z., Silva, J., Greden, J., Dembinski, S., Gardner, R., & Carroll, B. (1983) Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci.*, **33**, 241–247.

Kuhn, M., Höger, N., Feige, B., Blechert, J., Normann, C., & Nissen, C. (2014) Fear Extinction as a Model for Synaptic Plasticity in Major Depressive Disorder. *PLoS One*, **9**, e115280.

Kwan, W., Cortes, M., Frost, I., Esain, V., Theodore, L.N., Liu, S.Y., Budrow, N., Goessling, W., & North, T.E. (2016) The Central Nervous System Regulates Embryonic HSPC Production via Stress-Responsive Glucocorticoid Receptor Signaling. *Cell Stem Cell*, **19**, 370–382.

Lakshminarasimhan H. a Chattarji, S. (2012) Stress Leads to Contrasting Effects on the Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor in the Hippocampus and Amygdala. *PLoS One*, **7**, e30481.

* Lands, B., Bibus, D., & Stark, K.D. (2017) Dynamic interactions of n-3 and n-6 fatty acid nutrients. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fat. Acids*, (přijato do tisku).

Lands, W.E.M., Libelt, B., Morris, A., Kramer, N.C., Prewitt, T.E., Bowen, P., Schmeisser, D., Davidson, M.H., & Burns, J.H. (1992) Maintenance of lower proportions of (n – 6) eicosanoid precursors in phospholipids of human plasma in response to added dietary (n – 3) fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, **1180**, 147–162.

Lanquillon, S. (2000) Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, **22**, 370–379.

Lavebratt, C., Herring, M.P., Liu, J.J., Wei, Y. Bin, Bossoli, D., Hallgren, M., & Forsell, Y. (2017) Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Res.*, **252**, 270–276.

Levine, J., Barak, Y., Chengappa, K.N.R., Rapoport, A., Rebey, M., & Barak, V. (1999) Cerebrospinal Cytokine Levels in Patients with Acute Depression. *Neuropsychobiology*, **40**, 171–176.

Liu, Y., Zhou, L.-J., Wang, J., Li, D., Ren, W.-J., Peng, J., Wei, X., Xu, T., Xin, W.-J., Pang, R.-P., Li, Y.-Y., Qin, Z.-H., Murugan, M., Mattson, M.P., Wu, L.-J., & Liu, X.-G. (2016) TNF- differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury. *J. Neurosci.*, (přijato do tisku).

Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R., & Desnyder, R. (1995) Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J. Affect. Disord.*, **34**, 301–309.

Maes, M., Van de Vyvere, J., Vandoolaeghe, E., Bril, T., Demedts, P., Wauters, A., & Neels, H. (1996) Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: Further evidence for a chronic inflammatory process. *J. Affect. Disord.*, **40**, 23–33.

McGaugh, J.L. & Roozendaal, B. (2002) Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**, 205–210.

- Meffert, M.K., Chang, J.M., Wiltgen, B.J., Fanselow, M.S., & Baltimore, D. (2003) NF- κ B functions in synaptic signaling and behavior. *Nat. Neurosci.*, **6**, 1072–1078.
- Paclt, I. (2002) Novější antidepresiva v léčbě depresivních poruch v ambulantní praxi. *Remedia*, **12**, 466–474.
- Qin, S., Hermans, E.J., van Marle, H.J.F., Luo, J., & Fernández, G. (2009) Acute Psychological Stress Reduces Working Memory-Related Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Biol. Psychiatry*, **66**, 25–32.
- Qiu, W., Wu, M., Liu, S., Chen, B., Pan, C., Yang, M., & Wang, K.-J. (2017) Suppressive immunoregulatory effects of three antidepressants via inhibition of the nuclear factor- κ B activation assessed using primary macrophages of carp (*Cyprinus carpio*). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **322**, 1–8.
- Ramamoorthy, S., Ramamoorthy, J.D., Prasad, P.D., Bhat, G.K., Mahesh, V.B., Leibach, F.H., & Ganapathy, V. (1995) Regulation of the Human Serotonin Transporter by Interleukin-1 β . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **216**, 560–567.
- Rethorst, C.D., Toups, M.S., Greer, T.L., Nakonezny, P.A., Carmody, T.J., Grannemann, B.D., Huebinger, R.M., Barber, R.C., & Trivedi, M.H. (2013) Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, **18**, 1119–1124.
- Şahin, T.D., Karson, A., Balcı, F., Yazır, Y., Bayramgürler, D., & Utkan, T. (2015) TNF-alpha inhibition prevents cognitive decline and maintains hippocampal BDNF levels in the unpredictable chronic mild stress rat model of depression. *Behav. Brain Res.*, **292**, 233–240.
- Seibert, K., Zhang, Y., Leahy, K., Hauser, S., Masferrer, J., Perkins, W., Lee, L., & Isakson, P. (1994) Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **91**, 12013–12017.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H., & Kraemer, H.C. (2003) Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *Am. J. Psychiatry*, **160**, 1516–1518.
- Shintani, F., Kanba, S., Nakaki, T., Nibuya, M., Kinoshita, N., Suzuki, E., Yagi, G., Kato, R., & Asai, M. (1993) Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the rat anterior hypothalamus. *J. Neurosci.*, **13**, 3574–3581.

- Shintani, F., Nakaki, T., Kanba, S., Sato, K., Yagi, G., Shiozawa, M., Aiso, S., Kato, R., & Asai, M. (1995) Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat. *J. Neurosci.*, **15**, 1961–1970.
- Smith, E.M., Gregg, M., Hashemi, F., Schott, L., & Hughes, T.K. (2006) Corticotropin Releasing Factor (CRF) Activation of NF- κ B-Directed Transcription in Leukocytes. *Cell. Mol. Neurobiol.*, **26**, 1019–1034.
- Treadway, M.T., Waskom, M.L., Dillon, D.G., Holmes, A.J., Park, M.T.M., Chakravarty, M.M., Dutra, S.J., Polli, F.E., Iosifescu, D. V., Fava, M., Gabrieli, J.D.E., & Pizzagalli, D.A. (2015) Illness Progression, Recent Stress, and Morphometry of Hippocampal Subfields and Medial Prefrontal Cortex in Major Depression. *Biol. Psychiatry*, **77**, 285–294.
- Voltas, N., Arija, V., Hernández-Martínez, C., Jiménez-Feijoo, R., Ferré, N., & Canals, J. (2017) Are there early inflammatory biomarkers that affect neurodevelopment in infancy? *J. Neuroimmunol.*, **305**, 42–50.
- Wang, S.-S., Kamphuis, W., Huitinga, I., Zhou, J.-N., & Swaab, D.F. (2008) Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol. Psychiatry*, **13**, 786–799.
- Wei, J., Xu, H., Davies, J.L., & Hemmings, G.P. (1992) Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci.*, **51**, 1953–1956.
- Wieczorek, M. & Dunn, A.J. (2006) Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats. *Brain Res.*, **1101**, 73–84.
- Wu, W., Zheng, Y.-L., Tian, L.-P., Lai, J.-B., Hu, C.-C., Zhang, P., Chen, J.-K., Hu, J.-B., Huang, M.-L., Wei, N., Xu, W.-J., Zhou, W.-H., Lu, S.-J., Lu, J., Qi, H.-L., Wang, D.-D., Zhou, X.-Y., Duan, J.-F., Xu, Y., & Hu, S.-H. (2017) Circulating T lymphocyte subsets, cytokines, and immune checkpoint inhibitors in patients with bipolar II or major depression: a preliminary study. *Sci. Rep.*, **7**, 40530.
- Zhang, Y., Cardell, L.-O., & Adner, M. (2007) IL-1 β induces murine airway 5-HT_{2A} receptor hyperresponsiveness via a non-transcriptional MAPK-dependent mechanism. *Respir. Res.*, **8**, 29.

Zhu, C.-B., Blakely, R.D., & Hewlett, W.A. (2006) The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Activate Serotonin Transporters. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 2121-2131.

* Takto jsou označené citace review.

11.1. Internetové a knižní zdroje

Hořejší, V., Bartůňková, J. (2005) *Základy Imunologie*. Triton, Praha.

MUDr. Praško, Ján, MUDr. Erik Herman, doc. MUDr. Jiří Hovorka, Cs., MUDr. Beata Pásková, & MUDr. Hana Prášková (2003) *SMÍŠENÁ ÚZKOSTNĚ DEPRESIVNÍ PORUCHA - Příručka pro Klinickou Praxi*. Galén, Praha.

Preiss, M. & Kučerová, H. (2006) *Neuropsychologie v Psychiatrii*. Grada.

Web 1: https://www.researchgate.net/figure/233739122_fig3_Figure3-IL-1RI-and-TLRs-share-a-common-intracellular-signaling-pathway-Mature-IL-1a, zobrazeno 11. 3. 2017

Web 2: <https://www.cellsignal.com/contents/science-pathway-research-immunology-and-inflammation/nf-b-signaling-pathway/pathways-nfkb>, zobrazeno 11. 3. 2017

Web 3: https://www.researchgate.net/figure/5610680_fig1_Figure-1-Schematic-of-the-major-pathways-of-n-6-and-n-3-polyunsaturated-fatty-acid, zobrazeno 17. 4. 2017

Web 4: <https://www.dialogues-cns.org/contents-13-1/dialoguesclinneurosci-13-139/#DialoguesClinNeurosci-13-139-g001>, zobrazeno 17. 4. 2017

WHO (2014) Preventing Suicide: A Global Imperative, http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/key_messages.pdf?ua=1, zobrazeno 9. 3. 2017

WHO (2016) Preventing depression in the WHO European Region, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/publications/2016/preventing-depression-in-the-who-european-region-2016>, zobrazeno 9. 3. 2017

WHO (2017) Data and statistics: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-statistics>, zobrazeno 9. 3. 2017

