

Stres oksydacyjny oraz uszkodzenia i naprawa DNA w zaburzeniach depresyjnych

Oxidative stress, DNA damage and repair in depression disorders

Piotr Czarny^{1,2}, Piotr Gałęcki³, Tomasz Śliwiński¹

STRESZCZENIE

Cele. Celem niniejszej pracy jest próba wyjaśnienia roli stresu oksydacyjnego oraz uszkodzeń i naprawy DNA w patogenezie depresji na podstawie dostępnej literatury. **Przegląd literatury.** W przebiegu depresji obserwuje się aktywację szlaków prozapalnych, dysfunkcję

mitochondriów, podwyższenie markerów stresu oksydacyjnego, a także obniżenie efektywności antyoksydacyjnej. Dwa ostatnie z tych czynników mogą powodować uszkodzenie białek, w tym kwasów nukleinowych. Badania przeprowadzone przez nasz oraz inne zespoły potwierdzają tę hipotezę. U pacjentów cierpiących na depresję zaobserwowano zwiększony poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Nasze wyniki wskazują również na nieprawidłowości w efektywności naprawy (*DNA damage repair efficiency*, DRE) tego typu uszkodzeń w jądrach komórkowych. Dodatkowo polimorfizmy pojedynczego nukleotydu genów kodujących białka zaangażowane w naprawę przez wycinanie zasad azotowych (*base excision repair*, BER) – głównego szlaku usuwającego oksydacyjne uszkodzenia DNA – mogą modulować ryzyko wystąpienia depresji, jak również wpływać na DRE. Wyniki te mogą odzwierciedlać konstytucję mitochondrialnego DNA.

Podsumowanie. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że zarówno stres oksydacyjny, jak i zmniejszona efektywność naprawy DNA przyczyniają się do podniesionego poziomu uszkodzeń jądrowego DNA obserwowanego w depresji. Podobne zjawiska mogą zachodzić w mitochondriach, co skutkuje uszkodzeniem mitochondrialnego DNA i dysfunkcją tych organelli. To z kolei powoduje zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu i powstawanie tzw. mechanizmu błędnego koła. Potrzebne są dalsze badania nad uszkodzeniami i naprawą zarówno jądrowego, jak i mitochondrialnego DNA w celu poznania ich roli w patogenezie zaburzeń depresyjnych. Wiedza ta może przyczynić się do powstania skuteczniejszych, spersonalizowanych terapii.



Received 23.12.2015

Accepted 28.01.2016

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Uniwersytet Łódzki, Katedra Genetyki Molekularnej
- 2 Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Biochemii Medycznej
- 3 Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

KEYWORDS

- depression disorder
- oxidative stress
- DNA damage and repair
- inflammation
- mitochondria

SŁOWA KLUCZOWE

- zaburzenia depresyjne
- stres oksydacyjny
- uszkodzenia i naprawa DNA
- stan zapalny
- mitochondria

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Tomasz Śliwiński
Uniwersytet Łódzki, Katedra Genetyki Molekularnej,
ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, Poland
phone: +48 42 63 54 486, email: tomsliw@biol.uni.lodz.pl

ABSTRACT

Objectives. The aim of this paper is to elucidate the role of oxidative stress as well as DNA damage and repair in pathogenesis of depression, using the available literature.

Literature review. Depression is accompanied by activation of proinflammatory pathways, dysfunction of mitochondria, increase of oxidative stress markers and decrease of antioxidative defense. Last two factors can cause damage to biomolecules, including nucleic acids. Research carried out by our team and others confirmed that hypothesis. Higher oxidative DNA damage was found in depressed patients. Our results also indicate the presence of impairments in efficiency of such DNA damage repair in nuclei. Additionally, single nucleotide polymorphisms of genes encoding proteins involved in base excision repair (BER) – the

main pathway removing oxidative DNA damage – can modulate the risk of depression and influence efficiency of DNA damage repair. These results may reflect the state of mitochondrial DNA.

Conclusion. Available literature confirms that oxidative stress and impaired efficiency of DNA damage repair together are responsible for elevated levels of nuclear DNA damage observed in depression. Similar processes can occur in mitochondria and may lead to mitochondrial DNA damage and dysfunction of these organelles. This, in turn, increases production of reactive oxidative species and may trigger vicious cycle. There is a need for further studies concerning the role of nuclear and mitochondrial DNA damage and repair in pathogenesis of depressive disorders, which could lead to the development of more efficient and personalized therapies.

Wstęp

Zaburzenia depresyjne (ZD, depresja) mogą dotyczyć nawet 350 milionów ludzi na całym świecie, przy czym w krajach rozwiniętych odsetek chorych może wynosić nawet 10% (WHO 2012). Do 2020 roku staną się one drugim schorzeniem, zaraz po chorobie niedokrwiennej serca, pod względem stwarzanego ekonomicznego i społecznego problemu (Murray i Lopez 1997; Greden 2001). Pomimo wielu badań ich etiologia, patogenezą, diagnostyką i leczeniem nadal nie są do końca poznane (Gruenberg i wsp. 2005). Szacuje się, że około jedna trzecia pacjentów nie reaguje na tradycyjne, farmakologiczne metody leczenia (Iwata i wsp. 2013). Coraz więcej badań wskazuje, że dużą rolę w rozwoju ZD może odgrywać stan zapalny, któremu towarzyszy zwiększony stres oksydacyjny (Pasco i wsp. 2010; Gardner and Boles 2011; Alcocer-Gómez i wsp. 2014; Anderson i Maes 2014). Stres ten u pacjentów z depresją manifestuje się zwiększoną peroksydacją lipidów i produkcją mitochondrialnych reaktywnych form tlenu (mtRTF) (Alcocer-Gómez i wsp. 2014; Anderson i Maes 2014). RTF mogą uszkadzać biomolekuły, w tym materiał genetyczny. Potwierdzają to doniesienia o obecności większej ilości 8-oksoguaniny (8-oxoG) – markera oksydacyjnych uszkodzeń DNA – u pacjentów z ZD w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (Irie i wsp. 2001; Irie i wsp. 2003; Forlenza i Miller 2006; Maes i wsp. 2009; Wei i wsp. 2009; Kupper i wsp. 2009). Najnowsze badania przeprowadzone przez nasz zespół wskazują na obecność w depresji nie tylko oksydacyjnych, ale również innych typów uszkodzeń DNA (Czarny i wsp. 2015b). Celem niniejszej pracy będzie próba wyjaśnienia roli stresu oksydacyjnego oraz uszkodzeń i naprawy DNA w patogenezie depresji.

Stan zapalny

Jak wspomniano wcześniej, stan zapalny może być ważnym czynnikiem biorącym udział w mechanizmie ZD. Zauważono, że leki przeciwzapalne mają działanie przeciwdepresyjne, a antydepresanty przeciwzapalne (Müller i wsp. 2006; Nery i wsp. 2008; Hannestad i wsp. 2011; Abbasi i wsp. 2012). Co więcej, u pacjentów cierpiących na tę chorobę zaobserwowano aktywację szlaków zapalnych, ujawniającą się poprzez zwiększenie poziomu cytokin prozapalnych, takich jak interleukina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 czy TNF α (Maes i wsp. 1993; Howren i wsp. 2009; Dowlati i wsp. 2010; Rawdin i wsp. 2013; Alcocer-Gómez i wsp. 2014). Co więcej, polimorficzne warianty IL-1 β , TNF α i białka reaktywnego C mogą zwiększać ryzyko wystąpienia depresji, a polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) w genach IL-1 β , IL-6 i IL-11 mogą być związane ze zmniejszoną efektywnością leczenia antydepresantami (Baune i wsp. 2010; Uher i wsp. 2010; Bufalino i wsp. 2013). IL-1 β i IL-8 są cytokinami aktywowanymi przez inflamasom, będący kompleksem białek zawierającym wewnątrzkomórkowy receptor, którym zazwyczaj jest NLR (*nod-like receptor*) (Alcocer-Gómez i wsp. 2014). W ostatnim czasie inflamasomowi zaczęto przypisywać coraz większą rolę w powstawaniu takich chorób jak dna moczanowa, cukrzyca typu drugiego czy otyłość spowodowana przez insulinooporność. Dodatkowo, inflamasom zawierający białko NLRP3 należące do rodziny NLR okazał się istotnym czynnikiem indukującym nowotwory, choroby układu krążenia oraz inne choroby układowe powiązane z depresją (Menu i Vince 2011). Z tego powodu zaproponowano hipotezę, która zakłada, że inflamasom pośredniczy w powstawaniu depresji przez psychologiczne i fizyczne

stresory (Iwata i wsp. 2013). Potwierdzeniem tej hipotezy może być fakt zwiększonej ekspresji NLRP3 u pacjentów z depresją, której towarzyszy podwyższony poziom IL-1 β i IL-8 w serum, oraz istotny spadek ekspresji tego białka po zastosowaniu antydepresantów (Alcocer-Gómez i wsp. 2014).

Stres oksydacyjny

Aktywacja NLRP3 dokonywana jest przez wiele czynników, z których najważniejszymi są RTF i dysfunkcja mitochondriów (Zhou i wsp. 2011). Oba te czynniki związane są ze stresem oksydacyjnym, który wraz ze stresem nitrozacyjnym mogą mieć wpływ na patofizjologię ZD (Michel i wsp. 2012). Mózg jest organem szczególnie narażonym na zwiększony stres oksydacyjny ze względu na jego swoiste fizjologiczne i strukturalne cechy (Jellinger 2007). Potwierdzać to mogą badania wskazujące na rolę tego rodzaju stresu w patogenezie zaburzeń neuropsychiatrycznych (Nunomura i wsp. 2014).

Stres oksydacyjny pojawia się, gdy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy produkcją RTF a ich neutralizacją poprzez antyoksydanty lub mechanizmy detoksykacji (Miller i Sadeh 2014). Badania wskazują, że u pacjentów z ZD oba te procesy, tj. produkcja i neutralizacja RTF, są zaburzone (Maurya i wsp. 2016). Z jednej strony dochodzi do dysfunkcji mitochondriów, co zwiększa produkcję mitochondrialnych RTF oraz zaburza homeostazę jonów wapnia, które wpływają na różne cząsteczki sygnałowe komórki mające znaczenie w rozwoju ZD (Klinedinst i Regenold 2015). Z drugiej strony, rośnie liczba doniesień na temat obniżenia efektywności obrony antyoksydacyjnej u pacjentów z depresją (Moylan i wsp. 2014). We krwi, osoczu lub mózgu osób dotkniętych tą chorobą wykryto zmniejszoną ilość nieenzymatycznych antyoksydantów, takich jak lipoproteina wysokiej gęstości, witaminy A, C i E, albuminy, koenzym Q₁₀, cynk czy glutation (Maes i wsp. 2009; Maes i wsp. 2000; Bortolasci i wsp. 2014; Swardfäger i wsp. 2013; Barim i wsp. 2009; Nowak 2015; Siwek i wsp. 2013; Gawryluk i wsp. 2011). Spośród nich trójpeptyd glutation wraz z jego utlenioną formą dwusiarczkiem glutationu tworzą ważną parę w reakcjach redoks komórek zwierzęcych (Gu i wsp. 2015). Jego niedobory mogą powodować zwiększenie podatności na stres oksydacyjny (Rizvi i wsp. 2007). Oprócz tej funkcji glutation pełni istotną funkcję w metabolizmie komórkowym, jak również w czasie powstawania oraz progresji neuropsychicznych i neurodegeneracyjnych chorób (Lapidus i wsp. 2014; Morris i wsp. 2014). Stąd hipoteza, że zaburzenia w gospodarce redoks związanej z glutationem powodują schorzenia mózgu i mogą być wykorzystywane jako biomarker tych chorób (Lapidus i wsp. 2014). W depresji dochodzi również do nieprawidłowości w funkcjonowaniu enzymatycznych antyoksydantów, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD),

katalaza (CAT), czy enzymów związanych z metabolizmem glutationu: peroksydazy, reduktazy i S-transferazy (Gałecki i wsp. 2009a; Kotan i wsp. 2011; Szebeni i wsp. 2014). Te nieprawidłowości, dla przykładu, mogą objawiać się poprzez zaburzenie aktywności oraz zmniejszenie ekspresji na poziomie mRNA i białka, tak jak to się dzieje w przypadku SOD (Stefanescu i Ciobica 2012; Rybka i wsp. 2013; Wayhs i wsp. 2013; Kodydková i wsp. 2009; Talarowska i wsp. 2014), czy zwiększenia aktywności w przypadku CAT (Szebeni i wsp. 2014; Pandya i wsp. 2013). Ponadto wykryto związek pomiędzy SNP genów zaangażowanych w homeostazę RTF i reaktywnych form azotu a występowaniem depresji (Maes i wsp. 2011). Niektóre warianty polimorficzne manganowej dysmutazy ponadtlenkowej (*manganese superoxide dismutase*, MnSOD) występują częściej w ZD niż w zdrowej populacji, co mogło prowadzić do zredukowanego pobierania MnSOD przez mitochondria oraz powodować niestabilność mRNA tego enzymu (Gałecki i wsp. 2010). Z drugiej jednak strony, w przypadku SNP katalazy nie wykryto takich zależności (Gałecki i wsp. 2009b).

Uszkodzenia i naprawa DNA

W efekcie zwiększonego stresu oksydacyjnego może dochodzić do uszkodzenia biomolekuł. Podobnie dzieje się w przypadku depresji, co udowodniły badania kliniczne, badania na modelach zwierzęcych oraz metaanalizy (Black i wsp. 2015). U pacjentów z ZD wykryto zwiększoną ilość dialdehydu malanowego (MDA), będącego markerem oksydacyjnych uszkodzeń kwasów tłuszczowych (Grignon i Chianetta 2007; Talarowska i wsp. 2012; Rybka i wsp. 2013; Palta i wsp. 2014; Wiener i wsp. 2014). Co więcej, poziom MDA był wyższy u pacjentów z kolejnymi epizodami depresyjnymi niż w wypadku pacjentów, u których choroba wystąpiła po raz pierwszy (Stefanescu i Ciobica 2012). Kolejnym markerem świadczącym o oksydacyjnych uszkodzeniach kwasów tłuszczowych, w tym wypadku kwasu arachidonowego, jest 8-izo-prostaglandyna F₂, której zwiększoną ilość wykryto w przebiegu depresji (Dimopoulos i wsp. 2008; Yager i wsp. 2010; Chung i wsp. 2013).

Jak wspomniano wcześniej, zwiększony stres oksydacyjny może również uszkadzać kwasy nukleinowe. Badania wykazały, że dzieje się tak w wypadku ZD. U pacjentów z depresją kliniczną lub depresją, której towarzyszą inne, niepsychiatryczne choroby, w moczu, osoczu krwi lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) wykryto zwiększony poziom 8-oxoG wskazujący na oksydacyjne uszkodzenia DNA (Irie i wsp. 2001; Irie i wsp. 2003; Forlenza i Miller 2006; Maes i wsp. 2009; Wei i wsp. 2009; Kupper i wsp. 2009; Black i wsp. 2015). Z drugiej jednak strony, w przypadku osób z łagodniejszymi objawami depresji, niewymagającymi hospitalizacji, ilość 8-oxoG w moczu nie różniła się w sposób istotny

statystycznie od grupy kontrolnej (Yi i wsp. 2012). Nasze wyniki potwierdziły te pierwsze doniesienia (Czarny i wsp. 2015b). Korzystając z testu kometowego w wersji alkalicznej wykryliśmy istotną statystycznie większą liczbę pęknięć jedno- i dwuniciowych DNA, a także miejsc alkalicznie labilnych w PBMC wyizolowanych od pacjentów z depresją w porównaniu z komórkami grupy kontrolnej. Co więcej, korzystając ze zmodyfikowanej wersji tego testu, przy użyciu dwóch glikozylaz – OGG1 i Nth – wykryliśmy, kolejno, zwiększoną liczbę zmodyfikowanych oksydacyjnie puryn i pirymidyn. Dodatkowo, po raz pierwszy na świecie, udowodniliśmy, że uszkodzenia DNA obecne w depresji mogą być, przynajmniej po części, spowodowane zaburzeniami w naprawie DNA. W naszym badaniu po zaindukowaniu uszkodzeń oksydacyjnych w PBMC za pomocą inkubacji w pożywce zawierającej nadtlenek wodoru monitorowaliśmy poziom uszkodzeń po 15, 30, 60 oraz 120 minutach i wykryliśmy, że zaindukowane uszkodzenia naprawiają się wolniej w komórkach pacjentów cierpiących na depresję (Czarny i wsp. 2015b). Jednym z głównych systemów naprawiających tego typu uszkodzenia DNA jest system naprawy przez wycinanie zasad (BER). Proces naprawy w tym szlaku rozpoczynają glikozylazy, które rozpoznają i wycinają uszkodzone zasady azotowe, pozostawiając miejsce apurynowe/apirymidynowe (AP). Miejsce AP jest modyfikowane w celu utworzenia wolnego końca 3'-OH za pomocą albo AP-endonukleazy albo glikozylazy odznaczającej się tego typu aktywnością. Tak przygotowany koniec jest kompatybilny z polimerazą DNA, która wypełnia lukę, a ligaza łączy wolne końce nici. Najnowsze doniesienia wskazują, że inflamasom NLRP3 może być zaangażowany w odpowiedź komórki na uszkodzenia DNA. W komórkach dendrytycznych myszy, w których inaktywowano gen kodujący NLRP3 po indukcji RTF zauważono większą ekspresję genów zaangażowanych w naprawę pęknięć nici i BER oraz zmniejszony poziom apoptozy w porównaniu do komórek dzikich (Licandro i wsp. 2013). Prawdopodobnym mechanizmem działania inflamasomu zawierającego NLRP3 jest supresja naprawy DNA oraz indukcja apoptozy poprzez białko p53, co może wskazywać na bezpośrednie powiązanie pomiędzy stanem zapalnym a naprawą DNA i częściowo tłumaczyć zmniejszoną wydajność naprawy u pacjentów z ZD. Kolejnym powodem obniżenia efektywności naprawy uszkodzeń oksydacyjnych może być obecność specyficznych wariantów polimorficznych w genach kodujących białka związane z BER (Erçulj i wsp. 2010; Zielinska i wsp. 2011). Dlatego też nasz zespół dokonał analizy rozkładu genotypów 12 SNP w genach kodujących białka związane z BER u pacjentów z depresją oraz w grupie kontrolnej bez zaburzeń psychiatrycznych (Czarny i wsp. 2015a; praca w recenzji). Wykryliśmy, że niektóre spośród tych polimorfizmów mogą istotnie wpływać na ryzyko zachorowania, jak również na wiek wystąpienia pierwszego epizodu. Ponadto analiza genotyp-fenotyp wykazała, że

polimorfizmy te mogą mieć znaczenie w efektywności naprawy DNA, lecz nie w poziomie uszkodzeń DNA (praca w recenzji).

Otwarte jednak pozostaje pytanie, czy uszkodzenia DNA obecne u pacjentów z depresją są skutkiem tylko podwyższonego stresu oksydacyjnego w chorobie, czy też są efektem zaburzeń naprawy DNA i uczestniczą w jej patogenezie. Z jednej strony, porównując wyniki otrzymane przez nasz zespół oraz inne pracujące na klinicznych przypadkach depresji (Irie i wsp. 2001; Irie i wsp. 2003; Forlenza i Miller 2006; Maes i wsp. 2009; Wei i wsp. 2009; Kupper i wsp. 2009; Czarny i wsp. 2015b) z wynikami otrzymanymi przez Yi i wsp. (2012) na pacjentach z łagodniejszymi objawami choroby, można dojść do wniosku, że poziom uszkodzeń DNA zależy od ciężkości przebiegu depresji, a więc że to choroba indukuje uszkodzenia. Potwierdzają to również badania przeprowadzone przez Licandro i wsp. (2013). Podczas przebiegu depresji może dochodzić do zwiększenia ekspresji inflamasomu NLRP3 (Alcocer-Gómez i wsp. 2014), co może powodować inhibicję naprawy DNA i zwiększenie poziomu uszkodzeń. Z drugiej jednak strony badania przeprowadzone przez nasz zespół wskazują na zmniejszoną efektywność naprawy uszkodzeń oksydacyjnych DNA oraz na to, że ta zmniejszona efektywność może być po części spowodowana występowaniem niektórych wariantów polimorficznych białek BER (Czarny i wsp. 2015b; praca w recenzji). Jednakże brak zależności pomiędzy tymi wariantami a poziomem uszkodzeń DNA wskazuje, że ich efekt może być ukryty przez zaindukowane uszkodzenia (praca w recenzji). Naszym zdaniem oba czynniki, to jest stres oksydacyjny i zaburzenia w naprawie DNA, przyczyniają się do zwiększonego poziomu uszkodzeń DNA w depresji. Drugi z tych czynników może odgrywać ważniejszą rolę w mózgu, jako że ten organ jest bardziej narażony na stres oksydacyjny niż komórki krwi obwodowej (Jellinger 2007).

Zaburzenia mitochondriów

Mitochondria są ważnymi organellami produkującymi energię w łańcuchu oddechowym, ale jednocześnie są głównym źródłem endogennych RTF (Green i Kroemer 2004). Z tego powodu organelle te są szczególnie narażone na zaburzenia systemów antyoksydacyjnych i detoksykacyjnych. Ponieważ w depresji wykryto tego typu nieprawidłowości, można spodziewać się wadliwego działania mitochondriów. Jak wspomniano wcześniej, u pacjentów z depresją wykryto zwiększony poziom produkcji mitochondrialnych RTF, co może potwierdzać tę hipotezę (Alcocer-Gómez i wsp. 2014). W modelach zwierzęcych depresji w szczurzej korze mózgu i mózdzku zaobserwowano zahamowanie aktywności kompleksów I, III i IV łańcucha oddechowego oraz kinazy kreatynowej (Rezin i wsp. 2008). Ponadto badania przeprowadzone

na mięśniach pacjentów z depresją wykazały dużą ilość delecji w mitochondrialnym DNA (mtDNA), które mogą powstawać z powodu jednoniciowych pęknięć indukowanych przez światło UV albo RFT (Gardner i wsp. 2003; Shoffner i wsp. 1989). W tym samym badaniu wykryto zmniejszenie produkcji ATP w mitochondriach, co zostało zaobserwowane również przez inny zespół prowadzący badania na PBMC pacjentów z ZD (Gardner i wsp. 2003; Moreno-Fernández i wsp. 2012). Zarówno w serum, jak i PBMC pacjentów wykryto zmniejszony poziom koenzymu Q_{10} , który jest niezbędnym składnikiem łańcucha oddechowego, a jego zmniejszona ilość wskazuje na dysfunkcję mitochondriów (Moreno-Fernández i wsp. 2012; Maes i wsp. 2009). Wszystkie te dane potwierdzają hipotezę nieprawidłowego działania mitochondriów w depresji, które w konsekwencji może prowadzić do zwiększenia produkcji RTF – co zostało zresztą zaobserwowane przez Alcocer-Gómez i wsp. (2014). Wykryte przez nasz zespół nieprawidłowości związane z naprawą jądrowego DNA (Czarny i wsp. 2015b) mogą się przekładać na jego mitochondrialny odpowiednik, co powoduje zwiększenie uszkodzeń mtDNA. To z kolei

prowadzi do jeszcze większej produkcji RTF i w konsekwencji do tzw. mechanizmu błędnego koła.

Podsumowanie

Dostępne dane z piśmiennictwa wyraźnie wskazują na występowanie zwiększonego stresu oksydacyjnego w depresji. Najprawdopodobniej to właśnie ten stres, jak i zmniejszona efektywność naprawy DNA przyczyniają się do podniesionego poziomu uszkodzeń jądrowego DNA obserwowanego w depresji. Oba te czynniki mogą również wpływać na ilość uszkodzeń mtDNA, co z kolei może przekładać się na dysfunkcję mitochondriów, dalsze zwiększenie produkcji RTF i powstawanie tzw. mechanizmu błędnego koła. Istnieje potrzeba dalszych badań nad uszkodzeniami i naprawą zarówno jądrowego, jak i mitochondrialnego DNA pod kątem ich roli w powstawaniu i nawracaniu depresji oraz pod kątem ich wpływu na ciężkość objawów zaburzeń depresyjnych. Wiedza ta może okazać się pomocna w skuteczniejszym, spersonalizowanym leczeniu depresji. ■

Praca była finansowana z grantu Narodowego Centrum Nauki (no. DEC-2014/13/N/NZ7/00232).

Conflict of interest non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: PCz – zasadniczy wkład w koncepcję i projekt artykułu, zebranie literatury, pisanie manuskryptu / basic conceptual work, literature search, preparation of the manuscript; PG – zasadniczy wkład w koncepcję i projekt artykułu, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotności zawartości intelektualnej / basic conceptual work, critical reviewing; TŚ – zasadniczy wkład w koncepcję i projekt artykułu, pisanie manuskryptu, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotności zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania / basic conceptual work, preparation of the manuscript, critical reviewing, acceptance of the final manuscript version

Piśmiennictwo / References

1. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2012; 141: 308-14.
2. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A i wsp. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2014; 36: 111-7.
3. Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Curr Pharm Des*. 2014; 20: 3812-47.
4. Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O, Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 2009; 42: 1076-81.
5. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P i wsp. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 543-9.
6. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 164-75.
7. Bortolasci CC, Maes M, Vargas HO, Souza-Nogueira A, Moreira EG, Nunes SO i wsp. Paraoxonase 1 status and interactions between Q192R functional genotypes by smoking contribute significantly to total plasma radical trapping antioxidant potential. *Neurosci Lett*. 2014; 581: 46-51.
8. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun*. 2013; 31: 31-47.
9. Chung CP, Schmidt D, Stein CM, Morrow JD, Salomon RM. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry Res* 2013; 206: 213-6.
10. Czarny P, Kwiatkowski D, Galecki P, Talarowska M, Orzechowska A, Bobinska K i wsp. Association between single

- nucleotide polymorphisms of MUTYH, hOGG1 and NEIL1 genes, and depression. *J Affect Disord* 2015; 184: 90–6. (a)
11. Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, Kawczyńska D, Talarowska M, Orzechowska A, i wsp. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit* 2015; 21: 412–8. (b)
 12. Dimopoulos N, Piperi C, Psarra V, Lea RW, Kalofoutis A. Increased plasma levels of 8-iso-PGF2alpha and IL-6 in an elderly population with depression. *Psychiatry Res* 2008; 161: 59–66.
 13. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK i wsp. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67 (5): 446–57.
 14. Erčulj N, Zadel M, Dolžan V. Genetic polymorphisms in base excision repair in healthy Slovenian population and their influence on DNA damage. *Acta Chim Slov* 2010; 57, 182–188.
 15. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006; 68: 1–7.
 16. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Gałecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 277–86. (a)
 17. Gałecki P, Szemraj J, Zboralski K, Florkowski A, Lewinski A. Relation between functional polymorphism of catalase gene (-262C>T) and recurrent depressive disorder. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 357–62. (b)
 18. Gałecki P, Smigielski J, Florkowski A, Bobińska K, Pietras T, Szemraj J. Analysis of two polymorphisms of the manganese superoxide dismutase gene (Ile-58Thr and Ala-9Val) in patients with recurrent depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010; 179 (1): 43–6.
 19. Gardner A, Johansson A, Wibom R, Nennesmo I, von Döbeln U, Hagenfeldt L i wsp. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients. *J Affect Disord* 2003; 76: 55–68.
 20. Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 730–43.
 21. Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 123–30.
 22. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 S 16: 26–31.
 23. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science.* 2004; 305: 626–9.
 24. Grignon S, Chianetta JM. Assessment of malondialdehyde levels in schizophrēnia: a meta-analysis and some methodological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 365–9.
 25. Gruenberg AM, Goldstein RD, Pincus HA. Classification of depression: research and diagnostic criteria: DSM-IV and ICD-10. W: Licinio J, Wong M-L (eds.) *Biology of Depression: From Novel Insights to therapeutic Strategies.* Wiley, Weinheim 2005, s. 1–12.
 26. Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2015; 18: 89–95.
 27. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452–9.
 28. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171–86.
 29. Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 367–76.
 30. Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 1014–8.
 31. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun* 2013; 31: 105–14.
 32. Jellinger KA. Advances in our understanding of neurodegeneration. W: Qureshi GA, Parvez SH (eds.) *Oxidative stress and neurodegenerative disorders.* Elsevier, Amsterdam, 2007, s. 1–58
 33. Klinedinst NJ, Regenold WT. A mitochondrial bioenergetic basis of depression. *J Bioenerg Biomembr* 2015; 47: 155–71.
 34. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macásek J, Stančková B i wsp. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009; 42: 1368–74.
 35. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1284–90.
 36. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med* 2009; 71: 973–80.
 37. Lapidus KA, Gabbay V, Mao X, Johnson A, Murrrough JW, Mathew SJ i wsp. In vivo (1)H MRS study of potential associations between glutathione, oxidative stress and anhedonia in major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2014; 569: 74–9.
 38. Licandro G, Ling Khor H, Beretta O, Lai J, Derks H, Laudisi F, Conforti-Andreoni C, Liang Qian H, Teng GG, Ricciardi-Castagnoli P, Mortellaro A. The NLRP3 inflammasome affects DNA damage responses after oxidative and genotoxic stress in dendritic cells. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2126–37.
 39. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpé S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1189–93.
 40. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H i wsp. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 2000; 58: 241–6.
 41. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower plasma Coenzyme Q10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor for cardiovascular disorder in that illness. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 462–9.
 42. Maes M, Gałecki P, Chang YS, Berk M. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 676–92.
 43. Maurya PK, Noto C, Rizzo LB, Rios AC, Nunes SO, Barbosa DS i wsp. The role of oxidative and nitrosative stress in accelerated aging and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 65: 134–44.
 44. Menu P, Vince JE. The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 1–15.

45. Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5890–9.
46. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1156–62.
47. Moreno-Fernández AM, Cordero MD, Garrido-Maraver J, Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Carmona-López MI i wsp. Oral treatment with amitriptyline induces coenzyme Q deficiency and oxidative stress in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 341–5.
48. Morris G, Anderson G, Dean O, Berk M, Galecki P, Martin-Subero M i wsp. The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 1059–84.
49. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A i wsp. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 46–62.
50. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B i wsp. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 680–4.
51. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
52. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN i wsp. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 87–94.
53. Nowak G. Zinc, future mono/adjunctive therapy for depression: Mechanisms of antidepressant action. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 659–62.
54. Nunomura A, Tamaoki T, Motohashi N. [Role of oxidative stress in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2014; 116: 842–58. Japanese.
55. Palta P, Samuel LJ, Miller ER 3rd, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med* 2014; 76: 12–9.
56. Pandya CD, Howell KR, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46: 214–23.
57. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA i wsp. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 372–7.
58. Rawdin BJ, Mellon SH, Dhabhar FS, Epel ES, Puterman E, Su Y i wsp. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain Behav Immun* 2013; 31, 143–52.
59. Rezin GT, Cardoso MR, Gonçalves CL, Scaini G, Fraga DB, Riegel RE i wsp. Inhibition of mitochondrial respiratory chain in brain of rats subjected to an experimental model of depression. *Neurochem Int* 2008; 53: 395–400.
60. Rizvi SI, Maurya PK. Markers of oxidative stress in erythrocytes during aging in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: 373–82.
61. Rybka J, Kędziora-Kornatowska K, Banaś-Leżańska P, Majsterek I, Carvalho LA, Cattaneo A i wsp. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radic Biol Med* 2013; 63: 187–94.
62. Shoffner JM, Lott MT, Voljavec AS, Soueidan SA, Costigan DA, Wallace DC. Spontaneous Kearns-Sayre/chronic external ophthalmoplegia plus syndrome associated with a mitochondrial DNA deletion: a slip-replication model and metabolic therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7952–6.
63. Siwek M, Szweczyk B, Dudek D, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Młyniec K i wsp. Zinc as a marker of affective disorders. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1512–8.
64. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord* 2012; 143: 34–8.
65. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 872–8.
66. Szebeni A, Szebeni K, DiPeri T, Chandley MJ, Crawford JD, Stockmeier CA i wsp. Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of oxidative stress. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1579–89.
67. Talarowska M, Gałeczki P, Maes M, Gardner A, Chamielec M, Orzechowska A i wsp. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 5359–66.
68. Talarowska M, Orzechowska A, Szemraj J, Su KP, Maes M, Gałeczki P. Manganese superoxide dismutase gene expression and cognitive functions in recurrent depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2014; 70: 23–8.
69. Uher R, Perroud N, Ng MY, Hauser J, Henigsberg N, Maier W i wsp. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 555–64.
70. Wayhs CA, Tortato C, Mescka CP, Pasquali MA, Schnorr CE, Nin MS i wsp. The association effect of insulin and clonazepam on oxidative stress in liver of an experimental animal model of diabetes and depression. *Pharm Biol* 2013; 51: 533–8.
71. Wei YC, Zhou FL, He DL, Bai JR, Ding H, Wang XY, i wsp. Oxidative stress in depressive patients with gastric adenocarcinoma. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12, 1089–1096.
72. WHO, Depression; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>, October 2012.
73. Wiener C, Rassier GT, Kaster MP, Jansen K, Pinheiro RT, Klamt F i wsp. Gender-based differences in oxidative stress parameters do not underlie the differences in mood disorders susceptibility between sexes. *Eur Psychiatry* 2014; 29: 58–63.
74. Yager S, Forlenza MJ, Miller GE. Depression and oxidative damage to lipids. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 1356–62.
75. Yi S, Nanri A, Matsushita Y, Kasai H, Kawai K, Mizoue T. Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees. *Psychiatry Res* 2012; 200: 318–22.
76. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469: 221–5.
77. Zielinska A, Davies OT, Meldrum RA, Hodges NJ. Direct visualization of repair of oxidative damage by OGG1 in the nuclei of live cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2011; 25: 1–7.