

Metabolomika: potenciálny nástroj individuálneho prístupu k depresívnym ochoreniam

Andrea Leškaničová, Patrik Šimko, Terézia Kisková

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Prírodovedecká fakulta, Ústav biologických a ekologických vied Košice

Depresia každoročne prispieva k celosvetovej záťaži chorôb. Počas krízy COVID-19 sa výskyt porúch nálad či dokonca depresie výrazne zvýšil. Napriek pribúdajúcim informáciám presné základné mechanizmy depresívnych porúch nie sú stále známe. Metabolomika je vhodný a výkonný nástroj na pochopenie skorých mechanizmov spojených s patológiou depresívnych stavov. Deteguje poruchy v metabolizme, ktoré odrážajú zmeny v biologickom organizme. Využitie metabolomiky by teda mohlo pomôcť pri identifikácii biomarkerov, monitorovaní terapeutickú odpovede organizmu a odhaľovaní progresie ochorenia. V tejto práci poskytujeme základný prehľad o metabolických zmenách, ktoré nastávajú pri depresívnym ochoreniach.

Kľúčové slová: depresia, metabolomika, lipidový metabolizmus

Metabolomics: a potential tool for an individual approach to depressive diseases

With a high annual and lifetime prevalence, depression is becoming a significant contributor to the global disease burden. During the COVID-19 crisis, mood disorders or even depression increased significantly. Despite increasing information, the underlying mechanisms of depressive disorders are still unknown. Metabolomics is a convenient and powerful tool for understanding the early mechanisms associated with the pathology of depressive disorders. It detects metabolic disorders that reflect changes in the biological organism. Metabolomics could help identify biomarkers, monitor the body's therapeutic response, and help detect disease progression. This work provides a basic overview of metabolic changes occurring during depressive disorders.

Keywords: depression, metabolomics, lipid metabolism

Newslab, 2022; roč. 13 (1): 23 – 25

Depresia

Depresia je závažné, neuropsychiatrické ochorenie, ktoré v súčasnosti postihuje až 350 miliónov ľudí na celom svete. Depresia je jednou z najviac invalidizujúcich chorôb a spôsobuje značnú záťaž pre jednotlivca aj pre spoločnosť⁽¹⁾. Počas pandemickej krízy COVID-19 sa celosvetovo zvýšil výskyt príznakov úzkosti, depresie, posttraumatického stresu či psychických ťažkostí, čo naznačuje sedemnásobné zvýšenie prevalencie v porovnaní s rokom 2017⁽²⁾. Medzi kľúčové príznaky depresie patrí zlá nálada, strata záujmu a potešenia, deficit koncentrácie, pocity bezcennosti, chudnutie a nespavosť. Depresia môže byť často vyvolaná psychickým stresom a je spojená s dysfunkciou osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky. Dysfunkcia tohto systému je potom závažným rizikovým faktorom vzniku a progresie kardiovaskulárnych a iných ochorení. Okrem toho vykazujú pacienti s výraznou depresiou zvýšenie sérových hladín prozápalových cytokínov⁽³⁾.

Je známe, že depresia je veľmi heterogénne ochorenie, ktorého príznaky, stupeň ťažkosti aj odpoveď na liečbu sú veľmi individuálne, preto sa depresia stáva iba čiastočne predpovedateľnou klinickými profilmi príznakov. Úsilie o lepšie analyzovanie tejto heterogenity zahŕňa molekulárne, fyziologické, zobrazovacie a neuropsychologické opatrenia kombinované s klinickými údajmi s cieľom uľahčiť personalizovanú starostlivosť o pacienta⁽⁴⁾.

Bohužiaľ, súčasný stav pochopenia depresie je do veľkej miery obmedzený⁽⁵⁾. Vzhľadom na jej vysokú prevalenciu je znepokojujúce, že antidepresíva vykazujú iba miernu účinnosť pri jej liečbe⁽⁶⁾. Rovnako nemôžeme predpovedať, ako môže individuálny pacient reagovať na zvolenú terapiu⁽⁵⁾. Mimoriadne vysoká osobná a spoločenská záťaž zdôrazňuje potrebu overených biomarkerov, ktoré by pomohli zodpovedne určiť diagnózu, usmerniť výber liekov a spoľahlivo predpovedať odpoveď na liečbu. Existujú však molekulárne mechanizmy, ktoré môžu pomôcť odhaliť patológiu depresie, a tak prispieť k jej diagnostike a liečbe s ohľadom na individualitu pacienta⁽⁷⁾.

Metabolomika

Vývoj a validácia genetických, proteomických a metabolických metodík môže byť nevyhnutná pri identifikácii patofyziológie, expresie, ako aj medikamentózneho liečby. Metabolomika sa v súčasnosti objavila ako obzvlášť hodnotná oblasť výskumu v psychiatrii, pretože na rozdiel od genomiky zachytáva dynamický charakter choroby a na rozdiel od proteomiky meria konečné produkty komplexných interakcií medzi mnohými proteínmi, signalizačnými kaskádami a bunčným prostredím⁽⁸⁾.

Metabolomika je vhodný prostriedok na pochopenie biologických systémov chorôb identifikáciou metabolických substrátov a produktov biochemického systému. Umožňuje

odhaliť stav daných buniek, tkanív a organizmov⁽⁹⁾. Je to najnovší spôsob prístupu „omics“, ktorý slúži na definovanie porúch metabolických dráh a sietí počas choroby. Okrem toho prispieva k objavu a vývoju liečiv tým, že poskytuje podrobné biochemické údaje o liekoch, ich mechanizme účinku, terapeutickom potenciáli a vedľajších účinkoch⁽⁹⁾.

Je známe, že počas depresie dochádza k poruchám energetického metabolizmu, ako aj k významným zmenám v metabolizme aminokyselín a lipidov⁽¹⁰⁾. Depresia je jednou z najzávažnejších chorôb, pretože spôsobuje veľké bremeno pre jednotlivca i pre celú spoločnosť. Okrem toho výskyt depresie je zásadným spôsobom spojený s výskytom iných chorôb⁽¹⁾. Prítomnosť, príznaky aj trvanie depresívnej fázy sa medzi jednotlivcami líšia. Presná identifikácia depresie je nevyhnutným prvým krokom v liečbe a starostlivosti o ľudí trpiacich týmito ochoreniami a je obzvlášť dôležitá pre ľudí s chronickými zdravotnými problémami, u ktorých sa zdá, že majú vyššiu prevalenciu depresie ako bežná populácia⁽¹¹⁾. Metabolity priamo reprezentujú stav buniek, ktorý odráža celkový fyziologický fenotyp. Zmeny metabolickej aktivity úzko súvisia s mnohými chorobami vrátane depresie. Preto metabolický fenotyping pomáha pri včasnej diagnostike, štúdiu, a subtypovaní chorôb na molekulárnej úrovni. Na kvantifikáciu širokého spektra metabolitov v komplexných biologických vzorkách sa hmotnostná spektrometria stáva jednou z metód efektívnej voľby. Bežným diagnostickým metódam chýba citlivosť a špecifickosť⁽⁸⁾.

Teória vzniku depresívnych porúch

Monoamínová teória vykresľuje verziu, že riziko rozvoja depresie je v úzkej korelácii so zníženými hladinami centrálnie dostupných monoamínov. Ide najmä o katecholamíny, a to noradrenalín, indoleamín a sérotonín⁽¹²⁾. Neurogénna alebo hipokampálna teória zasa hovorí o narušenej neurogéneze u dospelých jedincov počas depresie, keďže v hipokampe sa u každého dospelého jedinca tvorí približne 700 nových granulovaných buniek denne⁽¹³⁾. Pacienti trpiaci depresiou majú vo všeobecnosti menší hipokampus a vyššie hladiny glukokortikoidov, ktoré môžu narušiť proces neurogenézy a tak podporiť vznik depresie⁽¹³⁾. Inflamačnou teóriou vzniku depresie sa vedci zaoberali posledných 14 rokov. Prišli s názorom, že fyzický, ale aj psychologický (emocionálny) stres zvyšuje riziko rozvoja mentálnych ochorení v dôsledku sledu hormonálnych, biochemických a epigenetických mechanizmov, ku ktorým patrí kynurenínová dráha, inflamačné enzýmy, oxidačný, nitrozačný stres, proinflamačné a antiinflamačné cytokíny, hypotalamo-hypofýzová os alebo somatické komorbidity⁽¹⁴⁾.

LITERATÚRA

1. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. The Journal of mental health policy and economics. Jun 2006; 9(2): 87-98.
2. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. International journal of clinical and health psychology : IJCHP. Jan-Apr 2021; 21(1): 100196.
3. Smith KJ, Au B, Ollis L, Schmitz N. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. Experimental gerontology. Feb 2018; 102: 109-132.

Lipidový metabolizmus pri depresii

S depresiou sa významne spája metabolizmus lipidov, pretože mozog je po tukovom tkanive druhou najväčšou zásobárňou tukov⁽¹⁵⁾. Z toho dôvodu lipidomika, odvetvie metabolomiky zamerané na sledovanie a objasňovanie lipidových dráh, získala v posledných rokoch významnú pozornosť a považuje sa za nevyhnutný nástroj na skúmanie mnohých neurodegeneratívnych chorôb, nielen depresie. Hypotéza polynenasýtených mastných kyselín (PUFA) v poslednom čase naznačuje, že metabolizmus fosfo- a sfingolipidov zahŕňa potenciálne dráhy ochorenia⁽¹⁵⁾. Posledný výskum zdôraznil potenciálnu úlohu monitorovania periférnych PUFA a cholesterolu pri predikcii, stratifikácii a riadení depresívnych ochorení. Najdôležitejšie však bude objasniť, či také zmeny metabolizmu lipidov sú patofyziológiou hnacej sily depresie alebo dôsledkom choroby⁽¹⁶⁾. Klavins (2015) hlásil aj zmeny hladín fosfatidylcholínov (PC) a lyzofosfatidylcholínov (LysoPC) u stresovaných ľudí⁽¹⁷⁾. Znížené hladiny PC môžu byť spojené s aberantnou aktivitou fosfolipázy A2 (PLA2). PLA2 sú enzýmy, ktoré katalyzujú štiepenie mastných kyselín z pozície sn-2 a produkujú voľné mastné kyseliny a lysoPC⁽¹⁸⁾. Ďalšou, významnou skupinou lipidov, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v patofyziológii depresie, sú sfingomyelíny. Sfingolipidy v membránach neurónov hrajú dôležitú úlohu pri transdukcii signálu, buď moduláciou lokalizácie a aktivácie membránových receptorov, alebo pôsobením ako prekursorov bioaktívnych lipidových mediátorov⁽¹⁹⁾. Aktivácia receptorov cytokínových a neurotrofických faktorov viazaných na sfingomyelinázy vedie k tvorbe ceramidov a gangliozidov, ktoré zasa modifikujú štruktúrnu a funkčnú plasticitu neurónov. V starnúcich a neurodegeneratívnych podmienkach nastáva nadmerná produkcia a akumulácia ceramidov a zvýšený oxidačný stres spojený s membránou, ktoré následne modifikujú štruktúrnu a funkčnú plasticitu neurónov, čo následne vyúsťuje do zápalových procesov, pri ktorých dochádza k degradácii neurónov. Štúdie vzoriek mozgového tkaniva ľudí a experimentálnych zvierat naznačujú, že porucha metabolizmu sfingomyelínov je kľúčovou udalosťou pri dysfunkcii a degenerácii neurónov, ku ktorej dochádza pri depresii^(10,20).

Podakovanie

Táto práca bola podporená vedeckou grantovou agentúrou VEGA (1/0658/20).

4. Rush AJ, Ibrahim HM. Speculations on the Future of Psychiatric Diagnosis. The Journal of nervous and mental disease. Jun 2018; 206(6): 481-487.
5. Weiden PJ, Buckley PF. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of "switching" medications. The Journal of clinical psychiatry. 2007; 68 Suppl 6: 14-23.
6. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Archives of internal medicine. Jul 24 2000; 160(14): 2101-2107.

7. Martins-de-Souza D. Comprehending depression through proteomics. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012; 15(10): 1373-1374.
8. Czysz AH, South C, Gadad BS, et al. Can targeted metabolomics predict depression recovery? Results from the CO-MED trial. *Translational Psychiatry*. 2019/01/16 2019; 9(1): 11.
9. Kaddurah-Daouk R, Krishnan KR. Metabolomics: a global biochemical approach to the study of central nervous system diseases. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. Jan 2009; 34(1): 173-186.
10. Leskanicova A, Babincak M, Mochnacky F, et al. Sex-dependent differences in stress-induced depression in Wistar rats are accompanied predominantly by changes in phosphatidylcholines and sphingomyelins. *Journal of physiology and pharmacology* : an official journal of the Polish Physiological Society. Aug 2021; 72(4).
11. National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. Leicester (UK): British Psychological Society The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.; 2010.
12. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *Journal of the history of the neurosciences*. 2012; 21(4): 366-392.
13. Adams SH, Hoppel CL, Lok KH, et al. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tri-carboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *The Journal of nutrition*. Jun 2009; 139(6): 1073-1081.
14. Galecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatria Polska*. 06/30 2018; 52: 437-447.
15. Demirkan A, Isaacs A, Ugozsa P, et al. Plasma phosphatidylcholine and sphingomyelin concentrations are associated with depression and anxiety symptoms in a Dutch family-based lipidomics study. *Journal of psychiatric research*. Mar 2013; 47(3): 357-362.
16. Parekh A, Smeeth D, Milner Y, Thure S. The Role of Lipid Biomarkers in Major Depression. *Healthcare (Basel)*. 2017; 5(1): 5.
17. Klavins K, Koal T, Dallmann G, Marksteiner J, Kemmler G, Humpel C. The ratio of phosphatidylcholines to lysophosphatidylcholines in plasma differentiates healthy controls from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. Sep 2 2015; 1(3): 295-302.
18. Hicks JB, Lai Y, Sheng W, et al. Amyloid-beta peptide induces temporal membrane biphasic changes in astrocytes through cytosolic phospholipase A2. *Biochimica et biophysica acta*. Nov 2008; 1778(11): 2512-2519.
19. Executive B. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social workers at the country level. Geneva: World Health Organization; 2012.
20. Haughey NJ, Bandaru VV, Bae M, Mattson MP. Roles for dysfunctional sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease neuropathogenesis. *Biochimica et biophysica acta*. Aug 2010; 1801(8): 878-886.

RNDr. Andrea Leškaničová

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach,
Prírodovedecká fakulta,
Ústav biologických a ekologických vied
Šrobárova 2, 040 01 Košice
e-mail: andrea.leskanicova@student.upjs.sk