

Depresyon ve Sitokin Hipotezinde Yeni Bir Boyut: 'NLRP3 İnflamazomu'

Ceren Şahin, Feyza Arıcıoğlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Feyza Arıcıoğlu
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, Tıbbiye Cad. No: 49, 34668, Haydarpaşa, İstanbul - Türkiye
Telefon / Phone: +90-216-418-9573 Faks / Fax: +90-216-345-2952 Elektronik posta adresi / E-mail address: feyza.aricioğlu@gmail.com

ÖZET

Depresyon ve sitokin hipotezinde yeni bir boyut: 'NLRP3 inflamazomu'

Günümüzde majör depresyon hastalarının yaklaşık 1/3'ünün monoaminergic aşırımı kuvvetlendirerek etkilerini gösteren mevcut farmakolojik tedavilere yanıt vermemesi depresyon patogenezinin aydınlatılmasında tek başına monoamin hipotezinin yeterli olmadığını göstermektedir.

Klinik ve deneysel çok sayıda çalışma ile depresyon tablosuna artmış serum IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin eşlik ettiği, serotonerjik sistem üzerinden etkisini gösteren antidepresan ilaçlar ile depresyon hastalarında söz konusu sitokin seviyelerinin azaldığı ve sitokin aracılı immün yanıtları baskılayan ajanlarla antidepresan benzeri etkiler elde edildiği gösterilmiştir. Diğer taraftan depresyon hastalarında arttığı gösterilen Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin aktivasyonuna paralel olarak plazma kortizol düzeyleri yükseliklerine inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir.

Depresyonda sitokin hipotezinin ortaya konulması ile son yıllarda sitokinler aracılı inflamatuvar süreçleri başlatan mekanizmaların önemi gündeme gelmiştir. NLRP3 inflamazomu; depresyon ile ilişkisi araştırılan proinflamatuvar sitokinlerin başında gelen IL-1 β ve beraberinde IL-18 aracılı inflamatuvar yanıtların başlamasından sorumlu olduğu keşfedilen multiprotein yapıda bir kompleks olup; makrofaj, mikroglia gibi immün sistem hücrelerinin sitozolünde yerleşim gösteren Nod benzeri reseptör proteini 3'ün (NLRP3) aktivasyonu ile meydana gelmektedir. NLRP3 inflamazomu ile ilişkili yolların aydınlatılması; depresyonda sitokin hipotezine ve antidepresan tedavi yaklaşımlarına yeni bir boyut kazandırabilmesi bakımından ilgi çekici bir konu niteliğini taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Depresyon, sitokin, proinflamatuvar, IL-1 β , NLRP3, inflamazom

ABSTRACT

A novel aspect for depression and cytokine hypothesis: 'NLRP3 inflammasome'

At present, 1/3 of patients diagnosed with major depression do not respond to the current pharmacological treatments acting on monoaminergic neurotransmission has shown that the monoaminergic hypothesis alone, remains inconclusive for highlighting the pathogenesis of depression.

It has been shown by several clinical and experimental studies that high serum plasma levels of proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, TNF- α are related with depressive status. Besides, with the antidepressant treatment acting on serotonergic system, there is a decrease in cytokine levels of depressive patients and antidepressant-like effects are observed with the use of immune suppressant drugs acting on cytokines mediated mechanisms. On the other hand, inflammatory cytokines have been proposed to contribute the increase in activation of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, in parallel with elevated plasma cortisol levels in depressed patients.

With the establishment of cytokine hypothesis in depression, the initiating mechanisms of inflammatory processes have become important issues. NLRP3 inflammasome is a multiprotein complex, known to be responsible for initiating the inflammatory mechanisms mediated with IL-1 β , one of the major proinflammatory cytokine investigated in depression, and also IL-18. It results from the activation of Nod like receptor protein 3 (NLRP3) which is a cytosolic receptor protein especially located in macrophage and microglia. Investigating NLRP3 inflammasome and related pathways in depression could be accepted as an intriguing subject for possibly bringing a new aspect to cytokine hypothesis and further approach for antidepressant therapies.

Key words: Depression, cytokine, proinflammatory, IL-1 β , NLRP3, inflammasome

GİRİŞ

Majör depresyon; depresif bir ruh hali, anhedoni, kişinin kendine duyduğu öz saygının azalması, kendini değersiz

hissetme, uyku ve yeme bozuklukları ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile karakterize, ilerlediği takdirde intihar düşüncelerinin baş gösterdiği bir hastalık olup; 2020 yılında dünyada iskemik kalp hastalığından sonra sosyal ve ekono-

mik yük getirisi açısından 2. sırada yer alacağı tahmin edilmektedir (1).

50 yılı aşkın süredir kabul gören monoamin hipotezinin günümüzde geçerliliği azalmıştır. Özellikle majör depresyon hastalarının yaklaşık 1/3'ünün monoaminerjik aşırımı kuvvetlendirerek etkilerini gösteren mevcut farmakolojik tedavilere yanıt vermemesi depresyon patogenezinin aydınlatılmasında tek başına monoamin hipotezinin yeterli olmadığını göstermektedir (1-3).

Depresyon prevalansının tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün kaynaklı romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ile arttığı bilinmektedir. Prevalans genel popülasyonda yaklaşık %10.3 düzeyinde iken tip II diyabette bu oran %26, romatoid artritte ise %13-20 düzeyinde görülmektedir (1).

Günümüzde çok sayıda çalışma ile depresyon hastalarında serum IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (4-6). Diğer taraftan trisiklik antidepressanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi antidepressan tedaviler ile sitokin serum seviyelerinin azaltıldığı gösterilmiştir (7). Bazı bulgular; antidepressan tedavi ile IL-1 β seviyelerinin azaldığını ancak TNF- α seviyesinin değişmediğini ortaya koymuş; IL-1 β 'nin tedaviye yanıtta rol oynayabileceği ve depresyonda bir biyomarker görevi görebileceğini düşündürmüştür (6). Çözünebilir bir TNF- α reseptörü olan ve TNF- α 'ya bağlanarak etkinliğini inhibe eden bir ilaç olan etanersept'in psöriazis hastalarında depresif semptomları azalttığı gösterilmiştir (8). Yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasına göre depresyon hastalarının yaklaşık %73'ünün plazma kortizol düzeylerinin sağlıklı kişilere göre yüksek seyrettiği gösterilmiştir (9). Depresyon ve streste arttığı bilinen Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin aktivasyonuna inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. IL-1 β 'nin hipotalamustan CRH salınımının ve dolayısıyla ACTH salgısı ve adrenal steroidojenezin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (10). IL-1 β aracılı HPA eksenin aktivasyonunda glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyon ve ekspresyonlarının azalmasının ve buna bağlı olarak HPA eksenin üzerindeki negatif kontrolün bozulmasının da etkisinin olduğu düşünülmektedir (11,12). Depresyon hastalarında görülen glukokortikoid direnci ile serum IL-1 β seviyeleri arasındaki korelasyon bu hipotezi destekler niteliktedir (12). Artmış glukokortikoid seviyeleri ile hipokampus ve medyal prefrontal korteks piramidal hücrelerinde atrofi görülmekte, bu duruma azalmış

beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin ve depresif semptomların eşlik ettiği bilinmektedir (2). Yapılan deneysel çalışmalarda proinflamatuvar sitokin uygulaması ile deney hayvanlarında depresif davranışların oluştuğu gösterilmiştir. IL-1 β uygulaması ile deney hayvanlarında lokomotor aktivitede azalma, sosyal eksplorasyonda azalma, beslenme davranışında azalma, anhedoni, anksiyete benzeri davranışlar ile bozulmuş öğrenme meydana gelmiştir. Sistemik TNF- α uygulaması ile azalmış sosyal keşif davranışı ve kilo kaybı gözlenirken santral uygulama ile kilo kaybı yanında sosyal etkileşimde azalma, çaresizlik davranışı gibi etkiler gözlenmiştir. IL-1 reseptör antagonisti uygulamasının TNF- α ile meydana gelen davranış değişikliklerini engellemesi; TNF- α aracılı gelişen söz konusu davranış değişikliklerinin endojen IL-1 aracılı olabileceğini düşündürmüştür (2).

NLRP3 inflamazomu ve Depresyon

Depresyonda sitokin hipotezinin ortaya konulması ile günümüzde sitokinler aracılığı ile oluşan immün yanıtı başlatan mekanizmaların önemi gündeme gelmiştir. Bu noktada IL-1 β ve IL-18 aracılı inflamatuvar yanıtların başlatılmasında görev alan ve Nod benzeri reseptör proteini 3'ün (NLRP3) aktivasyonu ile oluşan multiprotein kompleks yapısındaki NLRP3 inflamazomunun depresyon-sitokin hipotezine yeni bir bakış açısı kazandırabileceği düşünülmektedir.

NLRP3 inflamazomu: IL-1 β ve IL-18 aracılı immün yanıtın başlaması

NLRP1, NLRP4, AIM2 gibi NLR ailesinin bir üyesi olan NLRP3; makrofaj, mikroglia gibi immün sistem hücrelerine ulaşan tehlike sinyallerini tanıyan ve IL-1 β ile IL-18 aracılı inflamatuvar yanıtların başlamasında görev alan sitozolik bir reseptör proteindir. NLRP3 oldukça geniş bir yelpazede tehlike sinyali tanıma özelliğine sahip olmasıyla diğer üyelerden ayrılmaktadır (13). İnflamazom aktivasyonu için öncelikle makrofaj ya da mikroglia hücresine bir tehlike sinyalinin ulaşması gerekmektedir. Söz konusu tehlike sinyali; patojenle ilişkili moleküler yapılar ya da hasarlanma ile ilişkili moleküler yapılar olmak üzere iki farklı şekilde olabilmektedir. Bu moleküler sinyallerin makrofaj ya da glia hücre membranında yerleşim gösteren Toll benzeri reseptörler (Toll Like Receptors; TLR) tarafından tanınması sonucu IL-6,

TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin gen transkripsiyonları artarak direkt olarak salınımları gerçekleşir. Diğer taraftan, IL-1 β ve IL-18 üretimi inflamazom aktivasyonunu gerektiren iki aşamalı bir süreçtir. TLR'lerin uyarılmasıyla her iki proinflamatuvar sitokinin öncül formu olan pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in NF- κ B aracılı gen transkripsiyonu meydana gelir. Pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in ise aktif türevleri olan IL-1 β ve IL-18'e dönüşümleri için NLRP3 aracılı inflamazom aktivasyonu ile pro-kaspaz-1'in kaspaz-1'e dönüşümü gereklidir. Kaspaz-1; pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in IL-1 β ve IL-18'e dönüşümünü gerçekleştirir. TLR'lerin aktive olmasıyla pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in yanında NLRP3'ün de NF- κ B aracılı gen transkripsiyonu artar. NLRP3'ün aktive olması için hücre membranında yerleşim gösteren katyon kanalı ile kenetli iyonotropik P2X7 reseptörlerinin ATP aracılı aktive olması ve K⁺ iyonunun hücre içine girmesi gereklidir. K⁺ iyonunun hücre içine girmesi ile inaktif durumdaki NLRP3'ün multiprotein kompleks yapıdaki NLRP3 inflamazomuna dönüşümü gerçekleşir. İnaktif formdaki NLRP3 yapısı 3 farklı kısımdan meydana gelmektedir. C terminalinde lösinden zengin tekrar kısmı (LRR), merkezde nükleotid bağlayan oligomerizasyon kısmı (NACHT) ve N terminalinde protein-protein etkileşim kısmı ile pirin yapısı (PYD) içerir. NLRP3'ün P2X7 reseptörleri aracılığıyla aktive olması sonucu yapıya ASC proteini ile pro-kaspaz'ın bağlanmasıyla inflamazom yapısı oluşur ve sonuçta kaspaz-1'in aktivasyonu meydana gelir. ASC proteini içeriğindeki pirin yapısıyla NLRP3'ün pirin bölgesine, CARD yapısıyla ise pro-kaspaz-1'in CARD yapısına bağlanarak kaspaz-1'in oluşumuna aracılık etmektedir. Sonuçta kaspaz-1 aktivasyonu ile pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in aktif şekilleri olan IL-1 β ve IL-18 üretimi gerçekleşir (1, 13-15). Kaspaz-1 aktivasyonu ile ayrıca piropitozis aracılı hücre ölümü indüklenmektedir (14).

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunun düzenlenmesi

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu birçok hücre içi mekanizma ile düzenlenmektedir. Bunlar arasında; otofaji, piropitozis, mitokondriyal reaktif oksijen radikalleri, miRNA223 ve P2X7 reseptörlerinin aktivasyonu başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır (14-21).

Otofaji ile sitokinler arasında çift yönlü bir düzenleme mekanizması olduğu bilinmektedir. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6 gibi sitokinlerin otofajiyi indüklediği; IL-10, IL-4, IL-13

gibi sitokinlerin ise otofajiyi inhibe ettiği bilinmektedir. Diğer taraftan otofajinin kendisi ise IL-1, IL-18, TNF- α gibi sitokinlerin üretimini düzenler (15). Makrofaj ve dendritik hücrelerde otofajinin gerek farmakolojik olarak 3-metiladenin veya otofaji geninin silinmesi ile inhibisyonunun TLR reseptör agonistlerine cevap olarak oluşan IL-1 β ve IL-18'in seviyelerini artırdığı görülmüştür (16). Saitoh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Atg16L1 geni silinmiş farelerin makrofaj hücrelerinde TLR reseptörlerinin LPS ile stimülasyonu ile IL-1 β ve IL-18 üretiminin, kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir (17). Başka bir çalışmada 3-metiladenin uygulamasıyla meydana getirilen otofaji inhibisyonu ile arttığı gösterilen IL-1 β düzeylerinin, reaktif oksijen radikallerinin üretiminin inhibisyonu ile azaltıldığı gösterilmiştir (18). Aynı çalışmada otofajinin rapamisin ile in vitro indüksiyonunun ligand varlığında oluşturulan TLR reseptör stimülasyonuna yanıt olarak üretilen IL-1 β düzeyini ve LPS varlığında in vivo rapamisin uygulamasının ise artan serum IL-1 β seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (18). Otofajinin IL-1 β ve IL-18 üretimi üzerine etkisinin TRIF ve mitokondriyal ROS/DNA'ya bağımlı bir etki olduğu düşünülmektedir (16,19).

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna neden olan ROS ilişkili iki NLRP3 ligandı gösterilmiştir. Bunlardan ilki inflamazom aktivasyonu sırasında mitokondri disfonksiyonu sonucu sitozole salınan okside DNA; diğer ise tiyoredoksin etkileşim proteindir (14). Zhou ve arkadaşları mitokondriyal ROS'un NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna neden olduğunu; bu etkinin otofajinin indüksiyonu ile azaltıldığını ortaya koymuşlardır (20,21).

Son yıllarda gen ekspresyonlarının kontrolünde transkripsiyon aşamasının olduğu kadar miRNA aracılı post-transkripsiyon dönemdeki düzenlenmenin de büyük önem taşıdığı keşfedilmesi; NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunun düzenlenmesinde miRNA'nın kontrolü olabileceğini düşündürmüştür. Miyeloid hücrelere spesifik bir miRNA olan miRNA223'ün over ekspresyonunun LPS ile uyarılmış fare makrofajlarında NLRP3 aktivatörlerine (ATP ve nigerisin) yanıt olarak oluşan IL-1 β üretiminin azalmasına eşlik ettiği ortaya konulmuştur (22). Bu nedenle miRNA223'ün NLRP3 inflamazomunun negatif regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (14,22).

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu için ATP aracılı P2X7 reseptörlerinin uyarılması gerekmektedir. P2X7 reseptörleri pürinerjik reseptör ailesinden ATP ve metabolitlerine özgü çalışan P2 reseptörleri grubuna ait bir üye olup, non-

selektif katyon kanalı içeren iyonotropik yedi P2X reseptörlerinden biridir. Diğer tip reseptörlerden farklı olarak P2X7 reseptörleri proinflamatuvar süreçlerde görev alarak makrofaj ve monosit hücrelerde IL-1 β ve IL-18 üretiminde rol oynamaktadır (1,23).

Günümüzde birçok çalışma ile depresyonda sitokin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Dahası sitokinler aracılığı ile oluşan immün yanıtın çeşitli farmakolojik ajanlarla baskılanmasının antidepresan benzeri etkiler meydana getirdiğinin gösterilmesi depresyon ile inflamatuvar yollar arasında

da iki yönlü bir ilişki bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu durum depresyonda inflamatuvar süreçleri başlatan mekanizmaların önemine dikkat çekmektedir. Depresyon ile ilişkisi araştırılan proinflamatuvar sitokinlerin başında gelen IL-1 β aracılı inflamatuvar yanıtların başlamasından sorumlu olduğu keşfedilen NLRP3 inflamazomu ve ilişkili yolların araştırılması depresyon ve sitokin hipotezine yeni bir boyut kazandırabilmesi ve olası yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirebilmesi açısından ilgi çekici bir konu niteliğini taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression and systemic illnesses. *Brain Behaviour and Immunity*. 2013;(in press).
- Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62: 63-77.
- Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: Rationale and Progress to Date. *Drugs*. 2012; 9;72(10): 131-1333.
- Simona NM, McNamara K, Chowa CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder *European Neuropsychopharmacology* 2008;18: 230-233.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lancot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010;67: 446-457.
- Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis *Neuropsychopharmacology: Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2011;36: 2452-2459.
- Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2002;5: 401-412.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R, Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367: 29-35.
- Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med*. 2011;73: 114-126.
- Berkenbosch F, Van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*. 1987;238: 524-526.
- Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009;1179: 86-105.
- Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am. J. Psychiatry*. 1993;150: 1189-1193.
- Vladimer GI, Marty-Roix R, Ghosh S, Weng D, Lien E. Inflammasome and host defenses against bacterial infections. *Current Opinion in Microbiology*. 2013;16: 23-31.
- Haneklaus M, O'Neill LAJ, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Current Opinion in Immunology*. 2013;25: 40-45.
- Harris J. Autophagy and cytokines. *Cytokine*. 2011;56: 140-144.
- Harris J. Autophagy and IL-1 family cytokines. *Frontiers in Immunology*. 2013;4(83): 1-6.
- Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature*. 2008;456: 264-268.
- Harris J, Hartman M, Roche C, Zeng SG, O'Shea A, Sharp FA, et al. Autophagy controls IL-1 β secretion by targeting pro-IL-1 β for degradation. *J. Biol. Chem*. 2011;286: 9587-9597.
- Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, Englert JA, Rabinovitch M, Cernadas M, Kim HP, et al. Autophagy proteins regulate innate immune response by inhibiting the NALP3 inflammasome-mediated mitochondrial DNA release. *Nat Immunol*. 2011;12: 222-230.
- Sorbara MT, Girardin SE. Mitochondrial ROS fuel the inflammasome. *Nature*. 2011;21: 558-560.
- Zou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2010;469: 221-225.
- Bauernfeind F, Rieger A, Schildberg FA, Knolle PA, Schmid-Burgk JL, Hornung V. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223. *J Immunol*. 2012;189: 4175-4181.
- Arulkumaran N, Unwin RJ, Tam FW. A potential therapeutic role for P2X7 receptor (P2X7R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20: 897-915.