

SZAWICA, Dominik, KUŹNIAR, Aleksandra, FULARSKA, Kamila, OLESZKO, Michał & WĄSIEWICZ, Edward. Linking major depressive disorder pathogenesis with kynurenine pathway - a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;15(1):27-34. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.15.01.003>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/4242852>  
<https://zenodo.org/record/7743105>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 27.02.2023. Revised: 14.03.2023. Accepted: 15.03.2023. Published: 17.03.2023.

## Linking major depressive disorder pathogenesis with kynurenine pathway - a literature review

## Związek patogenezy zaburzeń depresyjnych ze szlakiem kinureninowym – przegląd literatury

Dominik Szawica  
CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.  
<https://orcid.org/0009-0004-7089-9266>  
dominik.szawica@gmail.com

Aleksandra Kuźniar  
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.  
<https://orcid.org/0009-0007-8759-2633>  
[kuzniar.aleksandra1@gmail.com](mailto:kuzniar.aleksandra1@gmail.com)

Kamila Fularska  
CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.  
<https://orcid.org/0000-0002-1338-3982>  
[ka.larska@wp.pl](mailto:ka.larska@wp.pl)

Michał Oleszko  
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.  
<https://orcid.org/0000-0002-2635-0856>  
[michaloleszkoole@gmail.com](mailto:michaloleszkoole@gmail.com)

Edward Wąsiewicz  
CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.  
<https://orcid.org/0000-0002-0339-6202>  
[edward.wasiewicz@op.pl](mailto:edward.wasiewicz@op.pl)

### Abstract

**Introduction:** Depressive disorders are a significant problem. They lead to suffering, loss of interest and may contribute to suicide attempts. Despite the large number of available medications, 10-35% of patients fail to achieve remission. Therefore, for these ongoing researches are underway to thoroughly understand the pathophysiology of depression.

**Aim of study:** The purpose of the study was to review the latest literature on the kynurenine pathway importance in depression, and to discover its links with theories relating to the pathogenesis of depression.

**Materials and methods:** A systemic review was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar databases and it was limited to studies published between 2000 and 2023. The search strategy was based on following terms: kynurenine, depression, kynurenine pathway in depression, treatment resistant depression, tryptofan metabolites.

**Results:** Animal studies confirm the importance of the kynurenine pathway in animal models of depression. Peripherally directed inflammatory stimuli in humans lead to peripheral activation of the kynurenine pathway. The regulation of the kynurenine pathway in the brain is specific to a particular region as well as to a given type of depression.

**Conclusions:** Further studies of the kynurenine pathway targeting different regions of the brain are necessary. Conducting a simultaneous analysis of many central and peripheral tryptofan metabolites will be helpful to accurately determine their mutual impact in both compartments. Understanding changes in kynurenine pathway transmission in a particular type of depression may be helpful in developing new, more effective drugs.

**Keywords:** depression, kynurenine, kynurenine pathway in depression, treatment resistant depression, tryptofan metabolites

## Wprowadzenie

Depresja jest jedną z częstszych chorób psychicznych. Stanowi ona 4,4% ogółu chorób na całym świecie i 7,2% chorób w Europie [1]. Wskaźniki rozpowszechnienia różnią się w zależności od wieku, przy czym kobiety chorują częściej od mężczyzn niemalże w stosunku 2:1 [2]. Różnice odnoszą się również do kraju, dla przykładu – w Islandii około 4% społeczeństwa choruje na depresję, a w Stanach Zjednoczonych prawie 6% [3]. Najwięcej przypadków zachorowania stwierdza się w krajach wysokorozwiniętych. Depresja prowadzi do cierpienia, utraty zainteresowań, spadku produktywności, dużych kosztów leczenia oraz jest powiązana z większym ryzykiem popełnienia samobójstwa [4-8]. W roku 2020 według wskaźnika DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością) depresja zajęła 2 miejsce na liście chorób.

Według WHO w roku 2015 na całym świecie występowały 322 miliony przypadków depresji, z czego aż 40,3 miliona w Europie [3,9].

Koszty związane z leczeniem depresji w samej Japonii zostały oszacowane na 11 miliardów amerykańskich dolarów rocznie. Są to zarówno koszty bezpośrednie związane z leczeniem depresji oraz koszty pośrednie powiązane z nieobecnością pracownika w pracy [10]. Bowman i wsp. dowiedli, że aż 50% procent uczestników ich badania nie uczęszczało do pracy w długim okresie czasu tj. między 16 a 665 dni, średnio 109 dni. Ponad połowa z nich miała rozpoznaną depresję, pozostali mieli niezdiagnozowane zaburzenia nastroju [11].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat został wprowadzony szereg leków przeciwdepresyjnych, jednak około 30-40% pacjentów nie osiąga remisji po zastosowanym leczeniu [1,4,5,8,9]. Osoby te doświadczają problemów w funkcjonowaniu społecznym oraz zawodowym. Ich zdrowie psychiczne jak i fizyczne pogarsza się, często miewają również myśli samobójcze oraz niższą jakość życia [1,12]. Tradycyjnie podejście do leczenia depresji opiera się na hipotezie monoaminowej, która sugeruje, że wzrost sygnalizacji serotonergicznnej poprawia nastrój i objawy depresji [13]. Powszechnie stosowane leki przeciwdepresyjne działają właśnie poprzez układ monoaminergicznny, w tym selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), będące lekami pierwszego rzutu w leczeniu depresji [14,15].

Odsetek depresji lekoopornej waha się zależnie od użytej definicji od 10 do 35% [16,17]. Nie ma jednej definicji depresji lekoopornej. Najczęstsza definicja uwzględnia brak odpowiedzi na leczenie przy pomocy 2 różnych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w optymalnej dawce przez co najmniej 6-8 tygodni dla każdego z leków [5]. Inne definicje określają depresję jako lekooporną, jeżeli nie uzyskano odpowiedzi na zastosowanie jednego, trzech lub pięciu leków przeciwdepresyjnych [18,19].

Depresja lekooporna jest powiązana ze zwiększonymi kosztami opieki zdrowotnej, zwiększoną liczbą wizyt ambulatoryjnych, większym zużyciem leków psychotropowych oraz dwukrotnie większym ryzykiem hospitalizacji niż u pozostałych pacjentów z depresją [20].

Patogeneza depresji, nie jest do tej pory dokładnie poznana. Jednym z najbardziej spójnych odkryć w depresji jest dysfunkcja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Ostatnie prace powiązują również patofizjologię depresji z zaburzeniem sygnalizacji glutaminergicznnej oraz toczącym się w organizmie stanem zapalnym [21]. Co ważne, dysregulacja osi PPN, sygnalizacji glutaminergicznnej oraz nadmiernie toczący się stan zapalny nie stoją w sprzeczności z teorią monoaminergiczną. Spoiwem łączącym wszystkie wyżej wymienione teorie jest szlak kinureninowy [22].

## Szlak kinureninowy

Tryptofan jest aminokwasem całkowicie egzogennym. Oznacza to, że cała jego ilość w naszym organizmie musi zostać dostarczona z pożywieniem. Około 95% wolnego tryptofanu w naszym ustroju ulega przekształceniom w szlaku kinureninowym do kinureny (KYN). Enzymami odpowiedzialnymi za tę przemianę, które mogą ulegać wysyceniu bądź inhibicji, są IDO1 (2,3-dioksygenaza indoloaminy 1), IDO2 (2,3-dioksygenaza indoloaminy 2) oraz TDO (2-3dioksygenaza tryptofanu) [23,24]. Powyższe enzymy mają różne rozmieszczenie tkankowe. Dodatkowo enzymy te mają różne czynniki aktywujące. IDO1 znajduje się w układzie odpornościowym jak i poza nim. Ulega aktywacji poprzez różnorodne czynniki prozapalne m.in. TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), LPS (lipopolisacharyd) oraz IFN- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ), inhibicji z kolei np. poprzez NO

(tlenek azotu). Największe rozmieszczenie IDO1 spotyka się w mikrogleju, makrofagach oraz astrocytach. IDO2 jest zlokalizowany głównie w nerkach i wątrobie - posiada ograniczoną aktywność enzymatyczną w stosunku do IDO1. TDO jest enzymem wykazującym dominującą aktywność u osób zdrowych. Aktywność enzymatyczną TDO ogranicza zarówno ilość substratów (tj. m.in. tryptofanu) jak i produktów końcowych danej reakcji (tj. m.in. kinureniny). Najczęściej TDO ulega aktywacji pod wpływem glikokortykosteroidów [24,25]. TDO znajdując się głównie w wątrobie, jednak jego niewielkie ilości rozmieszczone są w astrocytach. Sama kinurenina (KYN) przy pomocy nośników aminokwasowych może przekraczać barierę krew mózg i wnikać do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Kolejno, zależnie od czynnika inicjującego, szlak rozgałęzia się na 2 odmienne gałęzie. Kinurenina ulega przekształceniom do dwóch różnych produktów końcowych. Pierwszym produktem końcowym jest uważany za neurotoksyczny kwas chinolinowy (QUIN). Pośrednie metabolity na drodze do powstania kwasu chinolinowego również odgrywają rolę w działaniu neurotoksycznym [26]. Opisując najpierw gałąź neurotoksyczną – z kinureniny, pod wpływem działania 3-kinurenino monoooksydazy (KMO) powstaje będąca generatorem wolnych rodników oraz neurotoksyczna 3-hydroksykinurenina (3HK). Część z niej ulega transaminacji do kwasu ksanturenowego (XA). Pozostała część z użyciem kinureninazy ulega metabolizmowi do

3-hydroksyantranilowego (3-HAA). Wykazuje on działanie immunomodulujące jak również może prowadzić do powstania wolnych rodników. Kwas 3-hydroksyantranilowy przy pomocy 3,4-dioksygenazy 3-hydroksyantranilanu (3-HAO) zostaje przekształcony do neuroaktywnego kwasu chinolinowego. Do produkcji kwasu chinolinowego w dużej mierze przyczynia się zapalna aktywacja makrofagów. Uczestniczą w niej m.in.

IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Komórki te ulegając aktywacji są w stanie produkować 30 razy więcej kwasu chinolinowego niż mikroglej [24,25,27]. Istnieje hipoteza, iż potencjał neurotoksyczny kwasu chinolinowego oraz jego pośrednich neurotoksycznych metabolitów wyraża się poprzez nadmierną stymulację neuronów za pośrednictwem receptora NMDA, prowadząc do ich uszkodzenia. W ten sposób może prowadzić do pojawienia się objawów depresji jak i innych schorzeń psychicznych [22,24]. Przeciwnie do kwasu chinolinowego działa drugi produkt końcowy metabolizmu kinureniny - kwas kinureninowy. Powstaje on poprzez enzymy z grupy KAT tj. aminotransferazy kinureninowej. Istnieje hipoteza uważająca jego działanie za neuroprotektcyjne, poprzez antagonizm wobec receptorów NMDA. Chroni to neurony przed nadmierną stymulacją, a w konsekwencji uszkodzeniem. Jest on w głównej mierze produkowany przez astrocyty, a czynnikami prowadzącymi do jego powstania są bodźce przeciwzapalne np. IL-10 [23,24,25,28].

### **Badania na zwierzętach**

W jednym z badań przeprowadzonych wyłącznie na samcach szczura gatunku Wisstar autorzy postanowili zbadać, jak zmienia się poziom poszczególnych metabolitów tryptofanu w szlaku kinureninowym oraz czy powyższe zmiany można odwrócić działaniem leków przeciwdepresyjnych [29]. W tym celu przez 21 dni wdrożono kontrolowaną umiarkowaną stymulację stresową (KUSS) celem zwiększenia poziomów mediatorów stanu zapalnego. Następnie przeprowadzono pomiary poszczególnych metabolitów kinureniny i aktywności enzymów w korze czołowej szczurów. Osobniki zostały przydzielone losowo do różnych grup eksperymentalnych.

- 1) Grupa kontrolna – szczury trzymane przez chwilę na rękach.
- 2) Grupa kontrolna – szczurom podano dootrzewnowo roztwór soli.
- 3) Grupa, w której zastosowano KUSS.
- 4) Grupa, w której zastosowano KUSS oraz dootrzewnową podaż soli.
- 5) Grupa, w której zastosowano KUSS oraz dezypraminę.
- 6) Grupa, w której zastosowano KUSS oraz escitalopram.
- 7) Grupa, w której zastosowano KUSS oraz duloksetynę.

Z powyższego badania wynikało, iż ekspozycja na umiarkowany stres przez 21 dni prowadziła do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych tj. TNF- $\alpha$  oraz IL-1 $\beta$ . Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych nie miało wpływu na poziom TNF- $\alpha$ . Poziom IL-1 $\beta$  zmniejszał się po zastosowaniu escitalopramu oraz duloksetyny [29]. Ekspozycja na umiarkowany stres zwiększała również aktywność enzymatyczną IDO1, a w grupach kontrolnych pozostała ona niezmienną. Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych przybliżyło aktywność IDO1 do grup kontrolnych [29].

Po ekspozycji na umiarkowany stres zaobserwowano również wzrost poziomu kinureniny, bez istotnych zmian w poziomie tryptofanu. Doprowadziło to do wzrostu odsetka kinurenina/tryptofan. Poziom kwasu chinolinowego po ekspozycji na stres uległ podwyższeniu, zastosowanie leków przeciwdepresyjnych częściowo odwróciło te wzrosty. Kwas kinureninowy również wykazał tendencję wzrostową (jednak nie tak znaczną jak kwas chinolinowy), a leki przeciwdepresyjne nie miały wpływu na jego poziom [29].

Wyniki powyższej pracy wskazują, iż stymulacja zapalna zwiększa aktywność enzymatyczną IDO1, prowadząc do uzyskania większych poziomów kinurenin w korze czołowej u szczurów. Nie jest jednak pewne czy zmiany te zachodzą również u ludzi oraz interakcje pomiędzy poszczególnymi poziomami metabolitów kinureniny muszą zostać dokładnie zbadane.

W innym badaniu, samcom myszy podawano LPS w dawce 10 ng do komór mózgu celem obserwacji czy zwiększy to aktywność enzymu IDO1 ośrodkowo jak i obwodowo. Zbadano również czy u myszy pojawiają się zachowania przypominające depresję u ludzi. W odpowiedzi na podaż LPS zmniejszyło się spożycie sacharozy oraz wydłużył się czas pozostawania w bezruchu w teście zawieszania za ogon. Podaż LPS wiązała się ze wzrostem aktywności IDO1 ośrodkowo, jednak obwodowo nie wykazano takich zmian. Powyższą aktywność oceniano mierząc stężenie kinureniny w mózgu jak i osoczu. Odsetek kinurenina/tryptofan ośrodkowo uległ zwiększeniu. Co ciekawe, delecja z użyciem metod inżynierii genetycznej lub inhibicja enzymu IDO1 z użyciem 1-metylotryptofanu znosiła osłabienie spożycia sacharozy oraz skracala czas pozostawania w bezruchu w teście zawieszania za ogon [30].

Z powyższego badania wynika, iż stymulacja zapalna prowadzi do powstania u myszy objawów podobnych do depresji u ludzi (zmniejszony apetyt, ograniczony napęd ruchowy). Powyższe badanie może potwierdzać teorię zapalną depresji. Nie ma jednak pewności czy obserwacje te można przełożyć na człowieka. W odpowiedzi na bodziec zapalny lokowany ośrodkowo dochodzi do ośrodkowego wzrostu produkcji kinureniny. Niestety, nie zbadano kolejnych metabolitów szlaku kinureninowego. Na podstawie braku wzrostu stężenia kinureniny obwodowo po jej podaży ośrodkowo można sądzić, iż dokonywanie pomiarów jedynie obwodowych u ludzi może nie być wystarczające do monitorowania zmian w szlaku kinureninowym zachodzących ośrodkowo [30].

Kolejne z badań przeprowadzonych na szczurach laboratoryjnych potwierdziło, że KUSS prowadzi do rozwoju objawów zbliżonych do depresji u ludzi [31]. Innymi celami tego badania było określenie czy podaż imipraminy odwraca objawy depresji u szczurów oraz czy ma wpływ na markery zapalne i metabolity kinureniny. U około 80% szczurów laboratoryjnych zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie objawów klinicznych. 20% badanych zwierząt nie odpowiedziało na zastosowane leczenie [31]. Mogą być to osobniki charakteryzujące się lekoopornością [16,17]. Dowiedziono również, że w wyniku KUSS zwiększyło się stężenie IFN- $\gamma$ , mRNA dla IDO1 oraz zmniejszyło się stężenie mRNA dla enzymu KAT w korze mózgowej szczurów. Zarówno u szczurów odpowiadających jak i nie odpowiadających na leczenie imipraminą wzrósł poziom IL-6 w korze mózgu oraz hipokampie. Podaż imipraminy zmniejszyła ekspresję mRNA IDO oraz zwiększyła ekspresję mRNA KAT oraz KMO [31].

Powyższe doniesienia mogą potwierdzać znaczenie teorii kinureninowej w depresji. Odporność na działanie terapeutyczne imipraminy, może wynikać z braku wystarczających właściwości hamujących wobec enzymów IDO1 oraz KMO w korze mózgu.

#### **Badania na człowieku – pomiary obwodowe**

Badania przeprowadzone na zwierzętach potwierdziły znaczenie szlaku kinureninowego w zapalnych modelach depresji zwierzęcej [29-31]. Rosnąca liczba badaczy zaczęła interesować się szlakiem kinureninowym u ludzi, często dokonując pomiarów obwodowych stężenia kinurenin. Pobranie krwi jest łatwiejsze oraz mniej inwazyjne niż sięganie po próbki płynu mózgowo-rdzeniowego, czy stosowanie zaawansowanych technik neuroobrazowania.

W jednym z badań u zdrowych mężczyzn zastosowano dożylnie podanie LPS celem zbadania efektów powyższej interwencji na poziom tryptofanu, kinureniny oraz jej metabolitów, IL-6 i CRP w ciągu 48h po podaży. Podaż LPS wiązała się ze spadkiem poziomów tryptofanu oraz kinureniny po 4 godzinach od podania. Po 48 godzinach poziomy QUIN oraz KYN były podwyższone. Poziomy KYNA i 3-HK nie wykazały istotnych różnic w porównaniu do grupy kontrolnej. Odsetek KYN/TRP, KYNA/KYN oraz QUIN/KYN wykazał znaczny wzrost po podaży LPS. Odsetek KYN/TRP wykazał pozytywną korelację ze wzrostem CRP. Z kolei odsetek QUIN/KYN wykazał pozytywną korelację ze wzrostem poziomów CRP oraz IL-6 [32].

Powyższe badanie potwierdza, iż podaż LPS u ludzi wywołuje aktywację szlaku kinureninowego przez co najmniej 48h po iniekcji. Pomiary były jednak dokonywane wyłącznie obwodowo, nie wiadomo jakie zmiany zachodzą w OUN. Nie badano również nasilenia objawów depresji po podaży LPS.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym na 115 dorosłych osobach obu płci, w różnym wieku wykazano, iż podaż endotoksyny natychmiastowo zwiększała poziom KYN oraz KYNA. Obniżała z kolei poziom TRP. Poziom QUIN w porównaniu do placebo nie wykazał istotnych zmian. Odsetek KYN/TRP znacznie wzrósł co świadczy o zwiększonej aktywacji enzymu IDO1. TNF- $\alpha$  jak i IL-6 wzrosły natychmiast po iniekcji LPS. Początkowo nie zaobserwowano korelacji pomiędzy poziomem metabolitów tryptofanu z cytokinami, jednak po czasie stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy KYN/IL-6 i TNF- $\alpha$ . Po 2 godzinach od podania endotoksyny stwierdzono istotne pogorszenie nastroju u pacjentów. Nastroj pogarszał się od podania LPS do drugiej godziny, a uległ poprawie między drugą a szóstą godziną. Poziom KYN oraz QUIN pozytywnie korelował z objawami depresji [33].

Badanie dotyczące depresji starczej wykazało obniżenie poziomów TRP i KYNA. Odsetek KYNA/KYN był obniżony, a odsetek KYN/TRP podwyższony wśród pacjentów z depresją starczą oraz upośledzeniem pamięci. U pacjentów z depresją starczą bez deficytów pamięci stwierdzono obniżenie poziomów TRP oraz KYN bez wpływu na odsetek KYN/TRP.

Powyższe badanie wykazało trend kojarzący wzrost odsetka KYN/TRP z obecnością deficytów pamięci u pacjentów z depresją starczą. U pacjentów bez deficytów pamięci nie stwierdzono powyższych zmian [34]. Ograniczeniem powyższego badania był brak pomiarów stężenia QUIN oraz pomiarów ośrodkowych np. z użyciem technik neuroobrazowania.

W badaniu przeprowadzonym na 374 osobach zmierzono poziomy 11 obwodowych metabolitów tryptofanu – zarówno uczestniczących w szlaku kinureninowym jak i serotoninowym. Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy. Osoby chore na depresję stanowiły próbę badawczą, z kolei zdrowe próbę kontrolną. Poziom TRP nie różnił się w obydwu grupach. Poziomy serotonin, jej prekursorów, kinureniny oraz jej metabolitów w kwasu kinureninowego były obniżone w grupie osób z depresją [35].

Powyższe doniesienia różnią się od wniosków z poprzednich badań. Zastanawiającym jest fakt braku różnic w poziomach tryptofanu oraz obniżenie poziomu kinureniny co jest sprzeczne z innymi badaniami. Wskazuje to na konieczność dalszych badań w tym zakresie. Z kolei duże metaanalizy stwierdzają obniżenie poziomu tryptofanu, kinureniny oraz kwasu kinureninowego. Brak jest natomiast różnic w poziomach kwasu chinolinowego [36,37]. Nie jest dotychczas jasne co wywołuje powyższe zmiany. Najnowsza hipoteza wiąże różnicę w szlaku kinureninowym z obniżeniem poziomu tryptofanu, poprzez zmniejszenie poziomu albuminy (wywołane stanem zapalnym, albumina jest negatywnym białkiem ostrej fazy) co przekłada się na wszystkie metabolity tryptofanu [38]. Dalsze badania w tym zakresie mogą pomóc rozwiązać istniejące wątpliwości.

### **Badania na człowieku – pomiary ośrodkowe**

Badania dotyczące zaburzeń szlaku kinureninowego w depresji poszukują odpowiedzi na pytanie, jakie zmiany zachodzą w ośrodkowym układzie nerwowym. To w tym miejscu zmiany ilości poszczególnych metabolitów tryptofanu odgrywają kluczowe znaczenie w neurotransmisji. Pomiary obwodowych poziomów różnych kinurenin sugerują, że ich dysregulacja może odgrywać kluczowe znaczenie w patogenezie niektórych typów depresji. Głównym ograniczeniem pomiarów dokonywanych obwodowo jest brak pewności, czy odzwierciedlają one procesy zachodzące w OUN. Z uwagi na powyższe, nie można postawić jednoznacznych wniosków dotyczących zmian neuronalnych wyłącznie na podstawie analizy odpowiednich markerów z krwi. Najlepsza metoda, którą obecnie dysponujemy to pomiar poziomów kinurenin w płynie mózgowo-rdzeniowym. Posiada ona jednak swoje ograniczenia. Nie określa precyzyjnie poziomu w odpowiednich regionach mózgu, a jedynie orientacyjnie w całym OUN [39].

W jednym z badań dokonano pomiaru kinurenin zarówno ośrodkowo jak i obwodowo. Poszerzono pomiary o określenie wpływu poziomu kinurenin na wielkość struktur mózgu oraz BMI, który odzwierciedla zaburzenia towarzyszące depresji atypowej. Stwierdzono korelację pomiędzy obwodowym oraz ośrodkowym stężeniem QUIN. Wykazano również zmniejszenie hipokampa oraz ciała migdałowatego u pacjentów z depresją. BMI było dodatnio powiązane z obwodowym poziomem QUIN [40].

Badanie Erhardt i wsp. z wykorzystaniem płynu mózgowo - rdzeniowego wykazało wyższy poziom kwasu chinolinowego u osób z depresją podejmujących próbę lub próby samobójcze [41].

Inni naukowcy skupili się na aktywności szlaku kinureninowego w części brzuszno-bocznej kory przedczołowej. Wyniki były zaskakujące, zważywszy na poprzednie doniesienia. Wykazali oni zmniejszoną aktywację szlaku kinureninowego, obniżony poziom kwasu chinolinowego oraz zmniejszoną ekspresję mRNA dla enzymów IDO1, IDO2 i TDO2 w badanych regionach mózgu. Powyższe wyniki sugerują powiązanie depresji z zaburzoną, a nie zwiększoną, produkcją kwasu chinolinowego, w części brzuszno-bocznej kory przedczołowej. Zaobserwowano także obniżone stężenie TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  w tych lokalizacjach mózgu. Nie jest pewne co przyczyniło się do powyższych wyników. Być może była to grupa pacjentów z depresją o niskim profilu zapalnym [42].

Zespół badawczy Brown i wsp. potwierdził brak zwiększonej ekspresji dla TDO2, ponadto w tym badaniu poszerzono jego zakres o analizę kolejnych enzymów tj. KAT I i KAT II – stwierdzając ich zwiększoną aktywację. Powyższe enzymy są kluczowe w przemianach kinureniny do kwasu kinureninowego [43].

Dla kontrastu, w innym badaniu odsetek komórek mikrogleju zawierających kwas chinolinowy był zwiększony w korze przedniego zakrętu obręczy i przednio-środkowego zakrętu obręczy. Co więcej, dla tej samej grupy pacjentów w innych badaniach zostały potwierdzone specyficzne lokalizacyjnie zmiany odsetka komórek mikrogleju, zawierających kwas chinolinowy. Dowiedziono spadku poziomu kwasu chinolinowego w komórkach mikrogleju prawej półkuli mózgu region CA1 oraz lewej półkuli region CA2/3 [44].

Analizując zbiorczo wyniki powyższych badań można wysnuć wnioski, iż regulacja szlaku kinureninowego w mózgu jest specyficzna dla danego regionu mózgu, jak również może być specyficzna dla danej grupy badanej.

### **Podsumowanie i wnioski**

Stymulacja zapalna u zwierząt prowadzi do wystąpienia objawów odpowiadających depresji u ludzi. Potwierdzono również aktywację enzymu IDO1 w korze czołowej szczurów na skutek ośrodkowej podaży LPS. Nie odnotowano natomiast obwodowej aktywacji enzymu IDO1 co może świadczyć o tym, że pomiary

obwodowe niewystarczająco oceniają zmiany ośrodkowe. Badania przeprowadzone na zwierzętach potwierdzają znaczenie szlaku kinureninowego w zwierzęcych modelach depresji. Bodźce zapalne u ludzi skierowane obwodowo prowadzą do obwodowej aktywacji szlaku kinureninowego. Nasilony stan zapalny u ludzi prowadzi do pojawienia się objawów depresji. Nie we wszystkich modelach depresji potwierdzono obwodową aktywację szlaku kinureninowego. Niezbędne są dalsze badania wyróżniające poszczególne typy depresji. Nie można wysnuć jednoznacznych wniosków dotyczących zmian neuronalnych wyłącznie na podstawie analiz obwodowych. Regulacja szlaku kinureninowego w mózgu jest specyficzna dla danego regionu jak i dla danego typu depresji. Na podstawie dotychczasowych badań nie można stwierdzić, że właściwości neuroprotektynne kwasu kinureninowego odgrywają ochronną rolę w depresji. Niezbędne są dalsze badania szlaku kinureninowego ukierunkowane na różne regiony mózgu. Przeprowadzanie jednocześnie analizy wielu parametrów ośrodkowo jak i obwodowo pozwoli dokładnie ustalić ich wzajemne relacje. Zrozumienie jakie zmiany w przekazywaniu kinureninowym występują w konkretnym typie depresji, w przyszłości może przyczynić się do stworzenia udoskonalonego leczenia.

## Źródła

1. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Jan 21; 16:221-234. doi: 10.2147/NDT.S198774. PMID: 32021216; PMCID: PMC6982454.
2. Organization WH. Depression and Other Common Mental Disorders [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=D1E4AA0966A230332D86ACB07CFE8150?sequence=1>].
3. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26; 9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90. PMID: 21791035; PMCID: PMC3163615.
4. Halaris A, Sohl E, Whitham EA. Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope. *J Pers Med.* 2021 Feb 23;11(2):155. doi: 10.3390/jpm11020155. PMID: 33672126; PMCID: PMC7927134.
5. Caraci F., Calabrese F., Molteni R., Bartova L., Dold M., Leggio G.M., Fabbri C., Mendlewicz J., Racagni G., Kasper S., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIV: The Neurobiology of Treatment-resistant Depression: From Antidepressant Classifications to Novel Pharmacological Targets. *Pharmacol. Rev.* 2018; 70:475–504. doi: 10.1124/pr.117.014977.
6. Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, Alaïli N, Bellivier F, Bougerol T, Camus V, Dorey JM, Doumy O, Haesebaert F, Holtzmann J, Lançon C, Lefebvre M, Moliere F, Nieto I, Rabu C, Richieri R, Schmitt L, Stephan F, Vaiva G, Walter M, Leboyer M, El-Hage W, Llorca PM, Courtet P, Auizerate B, Haffen E. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry.* 2019 Aug 28;19(1):262. doi: 10.1186/s12888-019-2237-x. PMID: 31455302; PMCID: PMC6712810.
7. Sharman Moser S, Chodick G, Gelerstein S, Barit Ben David N, Shalev V, Stein-Reisner O. Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry.* 2022 Aug 11;22(1):541. doi: 10.1186/s12888-022-04184-8. PMID: 35948895; PMCID: PMC9367052.
8. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* (2020) 396:1204–22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
9. Kautzky A, Baldinger-Melich P, Kranz GS, Vanicek T, Souery D, Montgomery S, et al. A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(2):215–222. doi: 10.4088/JCP.15m10381.
10. Asami, Y., Goren, A., & Okumura, Y. (2015). Work Productivity Loss with Depression, Diagnosed and Undiagnosed, Among Workers in an Internet-Based Survey Conducted in Japan. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57(1), 105–110. doi:10.1097/jom.0000000000000310.
11. Bouwmans, C. A. M., Vemer, P., van Straten, A., Tan, S. S., & Hakkaart-van Roijen, L. (2014). Health-Related Quality of Life and Productivity Losses in Patients with Depression and Anxiety Disorders. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(4), 420–424. doi:10.1097/jom.0000000000000112.

12. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1062–1070.
13. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):17.
14. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>.
15. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, Schatzberg AF. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017 Apr;22(4):527-536. doi: 10.1038/mp.2016.120. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27528460; PMCID: PMC5313380.
16. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):17.
17. Okumura Y, Higuchi T. Cost of depression among adults in Japan. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(3): PCC.10m01082. doi: 10.4088/PCC.10m01082. PMID: 21977377; PMCID: PMC3184569.
18. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: Definitions and characteristics. *Depress Anxiety*.
19. Souery D, Lipp O, Massat I, Mendlewicz J. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. *Treatment-resistant mood disorders* Cambridge, UK. 2001:3–29.
20. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(11):963–971. doi: 10.4088/JCP.v63n1102.
21. Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Zarate CA Jr. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Aug;121(8):907-24. doi: 10.1007/s00702-013-1130-x. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24318540; PMCID: PMC4048804.
22. Jasionowska J, Filip M, Talarowska M, Gałeczki P. Znaczenie szlaku kynureninowego w zaburzeniach depresyjnych [The importance of the kynurenine pathway in depressive disorders]. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2018 Aug 29;45(266):89-93. Polish. PMID: 30240376.
23. Pu J, Liu Y, Zhang H, Tian L, Gui S, Yu Y, Chen X, Chen Y, Yang L, Ran Y, Zhong X, Xu S, Song X, Liu L, Zheng P, Wang H, Xie P. An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2021 Aug;26(8):4265-4276. doi: 10.1038/s41380-020-0645-4. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959849; PMCID: PMC8550972.
24. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 8;10:158. doi: 10.3389/fendo.2019.00158. PMID: 31024440; PMCID: PMC6463810.
25. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017 Mar 15;10:1178646917691938. doi: 10.1177/1178646917691938. PMID: 28469468; PMCID: PMC5398323.
26. Yuasa HJ, Ball HJ. Efficient tryptophan-catabolizing activity is consistently conserved through evolution of TDO enzymes, but not IDO enzymes. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2015 Mar;324(2):128-40. doi: 10.1002/jez.b.22608. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25702628.
27. Percudani R, Peracchi A. A genomic overview of pyridoxal-phosphate-dependent enzymes. *EMBO Rep*. 2003 Sep;4(9):850-4. doi: 10.1038/sj.embor.embor914. PMID: 12949584; PMCID: PMC1326353.
28. Badawy AA. Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. *Neuropharmacology*. 2017 Jan;112(Pt B):248-263. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.015. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26617070..
29. Martín-Hernández D, Tendilla-Beltrán H, Madrigal JLM, García-Bueno B, Leza JC, Caso JR. Chronic Mild Stress Alters Kynurenine Pathways Changing the Glutamate Neurotransmission in Frontal Cortex of Rats. *Mol Neurobiol*. 2019 Jan;56(1):490-501. doi: 10.1007/s12035-018-1096-7. Epub 2018 May 3. PMID: 29725904.
30. Lawson MA, Parrott JM, McCusker RH, Dantzer R, Kelley KW, O'Connor JC. Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2,3-dioxygenase-dependent depression-like behaviors. *J Neuroinflammation*. 2013 Jul 18;10:87. doi: 10.1186/1742-2094-10-87. PMID: 23866724; PMCID: PMC3733827.
31. Duda W, Curzytek K, Kubera M, Connor TJ, Fagan EM, Basta-Kaim A, Trojan E, Papp M, Gruca P, Budziszewska B, Leśkiewicz M, Maes M, Lason W. Interaction of the immune-inflammatory and the kynurenine pathways in rats resistant to antidepressant treatment in model of depression. *Int*

- Immunopharmacol. 2019 Aug;73:527-538. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.039. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31176083.
32. Millischer V, Heinzl M, Faka A, Resl M, Trepci A, Klammer C, Egger M, Dieplinger B, Clodi M, Schwieler L. Intravenous administration of LPS activates the kynurenine pathway in healthy male human subjects: a prospective placebo-controlled cross-over trial. *J Neuroinflammation*. 2021 Jul 17;18(1):158. doi: 10.1186/s12974-021-02196-x. PMID: 34273987; PMCID: PMC8286561.
  33. Kruse JL, Cho JH, Olmstead R, Hwang L, Faull K, Eisenberger NI, Irwin MR. Kynurenine metabolism and inflammation-induced depressed mood: A human experimental study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Nov; 109:104371. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104371. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31325802; PMCID: PMC6842695.
  34. Wu Y, Mai N, Zhong X, Wen Y, Zhou Y, Li H, Shang D, Hu L, Chen X, Chen B, Zhang M, Ning Y. Kynurenine pathway changes in late-life depression with memory deficit. *Psychiatry Res*. 2018 Nov;269:45-49. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.041. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30145300.
  35. Colle R, Masson P, Verstuyft C, Fève B, Werner E, Boursier-Neyret C, Walther B, David DJ, Boniface B, Falissard B, Chanson P, Corruble E, Becquemont L. Peripheral tryptophan, serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: A case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Feb;74(2):112-117. doi: 10.1111/pcn.12944. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31599111.
  36. Marx W, McGuinness AJ, Rocks T, Ruusunen A, Cleminson J, Walker AJ, Gomes-da-Costa S, Lane M, Sanches M, Diaz AP, Tseng PT, Lin PY, Berk M, Clarke G, O'Neil A, Jacka F, Stubbs B, Carvalho AF, Quevedo J, Soares JC, Fernandes BS. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies. *Mol Psychiatry*. 2021 Aug;26(8):4158-4178. doi: 10.1038/s41380-020-00951-9. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230205.
  37. Pu J, Liu Y, Zhang H, Tian L, Gui S, Yu Y, Chen X, Chen Y, Yang L, Ran Y, Zhong X, Xu S, Song X, Liu L, Zheng P, Wang H, Xie P. An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2021 Aug;26(8):4265-4276. doi: 10.1038/s41380-020-0645-4. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959849; PMCID: PMC8550972.
  38. Almulla AF, Thipakorn Y, Vasupanrajit A, Abo Algon AA, Tunvirachaisakul C, Hashim Aljanabi AA, Oxenkrug G, Al-Hakeim HK, Maes M. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in major depressive and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Oct 21; 26:100537. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100537. PMID: 36339964; PMCID: PMC9630622.
  39. Brown SJ, Huang XF, Newell KA. The kynurenine pathway in major depression: What we know and where to next. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Aug;127:917-927. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.018. Epub 2021 May 23. PMID: 34029552.
  40. Paul ER, Schwieler L, Erhardt S, Boda S, Trepci A, Kämpe R, Asratian A, Holm L, Yngve A, Dantzer R, Heilig M, Hamilton JP, Samuelsson M. Peripheral and central kynurenine pathway abnormalities in major depression. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar; 101:136-145. doi: 10.1016/j.bbi.2022.01.002. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34999196; PMCID: PMC9045681.
  41. Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, Janelidze S, Lindqvist D, Samuelsson M, Lundberg K, Postolache TT, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, Brundin L. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Apr;38(5):743-52. doi: 10.1038/npp.2012.248. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23299933; PMCID: PMC3671988.
  42. Clark SM, Pocivavsek A, Nicholson JD, Notarangelo FM, Langenberg P, McMahon RP, Kleinman JE, Hyde TM, Stiller J, Postolache TT, Schwarcz R, Tonelli LH. Reduced kynurenine pathway metabolism and cytokine expression in the prefrontal cortex of depressed individuals. *J Psychiatry Neurosci*. 2016 Oct;41(6):386-394. doi: 10.1503/jpn.150226. PMID: 27070351; PMCID: PMC5082509.
  43. Brown SJ, Brown AM, Purves-Tyson TD, Huang XF, Shannon Weickert C, Newell KA. Alterations in the kynurenine pathway and excitatory amino acid transporter-2 in depression with and without psychosis: Evidence of a potential astrocyte pathology. *J Psychiatr Res*. 2022 Mar;147:203-211. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.12.039. Epub 2021 Dec 21. PMID: 35063739.
  44. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, Mawrin C, Brisch R, Bielau H, Meyer zu Schwabedissen L, Bogerts B, Myint AM. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 2011 Aug 10;8:94. doi: 10.1186/1742-2094-8-94. Erratum in: *J Neuroinflammation*. 2013;10:34. PMID: 21831269; PMCID: PMC3177898.