Název posteru: Potenciál anticytokinů v léčbě deprese (minireview)

Název posteru (AJ): Anticytokine therapeutics in the treatment of depression (minireview)

Přemysl Vlček[1,2]

1) Národní ústav duševního zdraví, Klecany
2) 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Úvod:

V souvislosti s výzkumem léčby deprese dřívější studie nalezly vztah mezi vyvolanou zánětlivou reakcí a depresivní odpovědí jak ve smyslu kognitivně-behaviorálního hodnocení emočních podnětů, tak změněné aktivity klíčových limbických struktur tradičně spojených s emočním prožíváním a náladou. Například Harrison se svými kolegy (Harrison 2009) již před deseti lety prokázal, že očekávána prozánětlivá reakce nastupující po aplikaci vakcíny proti břišnímu tyfu koreluje s depresivním chováním spojeném se změnou aktivity v předním subgenuálním cingulu (sACC) a narušenou konektivitou mezi sACC a amygdalou, mediálním prefrontálním kortexem, nucleus accumbens a superiorním temporálním sulkem. Změna funkční mozkové dynamiky byla dle zjištění autorů podmíněna zvýšenou aktivitou cytokinu interleukinu-6, který je spolu s dalšími již delší dobu předmětem studia imunitních dějů spojených s depresí. Anticytokiny jsou dnes i přes svojí vysokou cenu v ČR a SR používána ve schválených indikacích, mezi které typicky patří autoimunitní zánětlivá onemocnění (např. revmatoidní artritida, SLE, ulcerózní kolitida a mnohé další), přičemž u těchto diagnóz vykazují dle recentní metaanalýzy antidepresivní efekt nezávisející na samotném zlepšení průběhu těchto onemocnění (Kappelmann 2018; Roman 2020). V přehledovém posteru bude připomenut imunopatologický mechanismus prodepresivního působení cytokinů spolu s recentními studiemi, prokazujícími efektivní antidepresivní odpověď anticytokinové terapie, jenž se v budoucnu může stát v léčbě rezistentní deprese off-label volbou, a to zejména při uvedení cenově dostupnějších biosimilars přípravků.

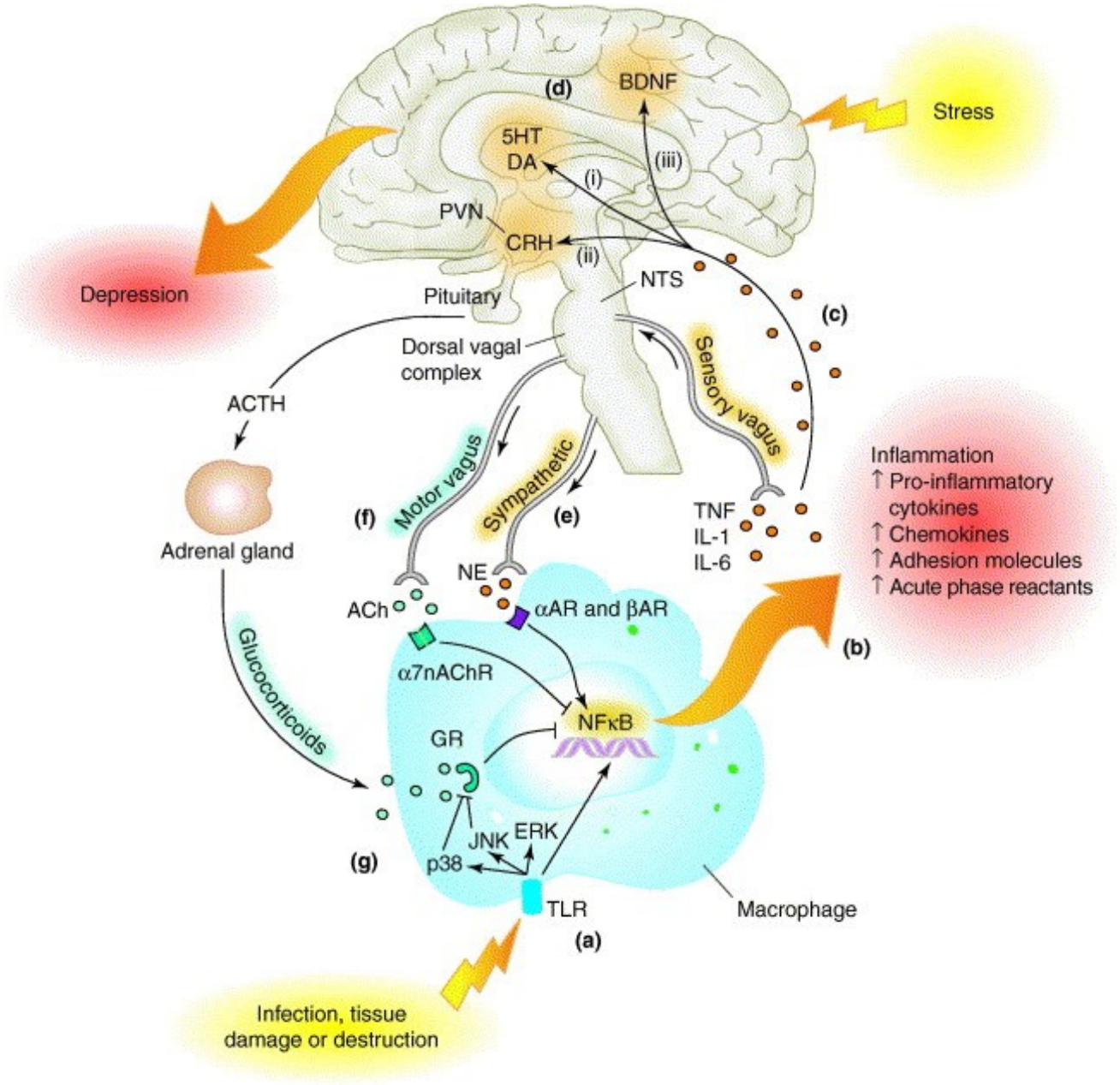
Cytokiny:

Cytokiny jsou peptidy se signální funkcí sloužící regulaci řízení součinnosti buněk imunitního systému. Jsou řazeny rovněž mezi autokrinní, parakrinní a endokrinní imunomodulační prvky obranného systému organismu. Jsou produkovány jak prvky buněčné imunity, tak i somatickými buňkami. Producenty jsou např. B a T lymfocyty, makrofágy, mastocyty, fibroblasty, stromální buňky lymfatických uzlin či buňky cévního endotelu a další. K cytokinům náleží interleukiny, interferony, lymfokiny, chemokiny a tumor nekrotizující faktory. Mezi další důležité komponenty cytokiny řízené regulace imunitních dějů patří jejich receptory a transkripční faktory.

Tabulka 1: Rozdělení vybraných cytokinů dle jejich cílů imunitní signalizační funkce

Cíle imunitně-signalizační funkce	Cytokiny
antivirová, antibakteriální imunita	IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α
extracelulární paraziti	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25
zánět, autoimunitní děje	IL-21, IL-24, IL-26, IL-17A, IL-17F
signalizace T pomocných buněk k B buňkám	IL-6, IL-10, IL-21

zkratky: IFN –interferon; IL-interleukin; TNF-tumor nekrotizující faktor



Obrázek 1: Zprostředkování vzniku deprese cytokiny (převzato z Low, C. A. and D. H. Bovbjerg (2014))

Model cytokiny zprostředkovaného prodepresivního působení zátěže imunitního systému

Aktivace nukleárního faktoru kapa B (NF-κB) skrze Toll-like receptory (TLR), které jsou senzory zánětu, tkáňového poškození či jiných imuno resp. chemosenzitivních procesů, vede k produkci prozánětlivých cytokinů jakými jsou TNF-α, IL-1 a IL-6. Zmíněné cytokiny ovlivňují CNS buď přímo svým prostupem přes hematoencefalickou bariéru (transportní molekuly) nebo skrz paraganglia sousedící s nervovými zakončeními vláken senzorického vagu, které končí v ncl. tractus solitarius (NTS). Z tohoto jádra vedou projekce směrem např. k hypotalamu, který je spoluzodpovědný za některé typické příznaky deprese spojené s funkcemi této struktury (nechutenství, poruchy spánku). Další prodepresivní účinky cytokinů jsou spojeny s jejich ovlivněním metabolismu serotoninu, dopaminu, aktivací paraventrikulárního jádra, čímž dochází ke zvýšení produkce hormonu uvolňujícího kortikotropin (CRH), který spouští uvolnění adenokortikotropního hormonu (ACTH) a

glukokortikoidů (kortizolu). Dalším efektem zprostředkovaným cytokiny je narušení synaptické plasticity skrze ovlivnění funkce mozkového neurotrofního faktoru (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), což může být příčinou horšího paměťového výkonu spojeného s depresivním onemocněním (poruchy hipokampální neuroplasticity).

Model vlivu stresových událostí na imunitní systém (cirkulární relace stres-CNS-cytokiny-zánět)

Reakcí na stresovou událost je vylučování noradrenalinu sympatickými nervovými zakončeními. Makrofágy a další buňky imunitního systému mají na povrchu alfa i beta adrenergní receptory, které po spojení s noradrenalinem aktivují nukleární faktor kapa B (NF-κB), čímž dojde k vyvolání imunitní kaskády zmíněné v předchozím odstavci. Kromě toho, snížení aktivity parasympatiku vede rovněž k odbrzdění NFκB a zvýšení vylučování interferonu TNF-α, a to skrze snížení cholinergní neurotransmise cílící na α-7 podjednotku nikotin-acetylcholinového receptoru (nα7AchR) umístěného na makrofázích aj. buňkách. Chronický stres vede rovněž ke snížení senzitivity glukokortikoidních receptorů (GR), a to cestou činnosti mitogenem aktivovaných proteinkináz p38 a Jun aminoterminalní kinázou (JNK). Snížení aktivity glukokortikoidních receptorů omezuje protizánětlivý efekt jejich ligandu spolu se sníženou účinností hyperaktivované osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvinek.

Anticytokinová terapie v léčbě deprese

Adalimumab (humánní monoklonální protilátka proti TNF-α)

studie	druh	primární indikace	N	délka v týdnech	dávka mg/týden	škála deprese	výsledek
Loftus et al. (2008)	RCT	Morbus Crohn	adal = 155 pla = 168	56	40	ZDS	4-56 týd. adal > pla ($p < 0.05$)
Menter et al. (2010)	RCT	psoriasis	adal = 44 pla = 52	12	40	ZDS	adal > pla ($p < 0.001$)
Guh et al. (2010)	open-label	psoriasis	adal = 197	24	start: 80 udrž: 40	BDI	12 týden sign. pokles ($p < 0.0001$)

BDI –Beckův inventář deprese; ZDS – Zungova škála deprese

Dupilumab (antagonista receptoru pro IL-4 (IL-4Rα))

Studie	druh	primární indikace	N	délka v týdnech	dávka mg/týden	škála deprese	výsledek
Simpson et al. (2016)	RCT	atopická dermatitida	dop = 318 pla = 61	16	3 skupiny 100, 200, 300 mg/2 týdny	HADS(D)	dop > pla ($p < 0.05$) pro všechny dávky

HADS(D) - Hospital Anxiety and Depression Scale (subškála deprese)

Etanercept (vyvazuje TNF-α pomocí návnadných receptorů)

Studie	druh	primární indikace	N	délka	dávka mg	škála deprese	výsledek
Tyring et al. (2006)	RCT	psoriasis	pla = 309 eta = 311	12 týd.	2 x týdně 50 mg	HAMD	eta > pla ($p = 0.001$)
						BDI	eta > pla ($p = 0.0001$)
Yang et al. (2019)	PKS	psoriasis	eta = 133	6 měs.	2 x týdně 25 mg	HADS(D)	eta > pla ($p = 0.001$) pro období M1, M3, M6

HAMD – Hamiltonova škála deprese; PKS – prospektivní kohortová studie; M1, M3, M6 – doba hodnocení od začátku studie (1, 3, 6 měsíc)

Infliximab (chimérická monoklonální protilátka proti TNF-α)

Studie	druh	primární indikace	N	délka v týdnech	dávka mg	škála deprese	výsledek
Raison et al. (2013)	RCT	**deprese**	inf = 30 pla = 30	12	tři aplikace 5 mg/kg (W2, W6, W12)	HAMD	inf = pla když hsCRP > 5mg/L: pak resp >= 50 % pro všechna W
McIntyre et al. (2019)	RCT	**bipolární deprese**	inf = 29 pla = 31	12	5 mg / kg	MADRS	inf = pla u skupiny s fyzickým zneužitím v dětství resp>= 50%

W2, W6, W12 – aplikace ve 2, 6 a 12 týdnu; MADRS – Montgomeryho-Asbergova škála deprese

Ixekizumab (humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-17)

Studie	druh	primární indikace	N	délka v týdnech	dávka mg	škála deprese	výsledek
Griffiths et al. (2017)	RCT (cross over)	psoriasis	ixe (2W) = 107 ixe(4W) = 120 pla = 93	12	2W = 80 mg/2 týdny 4W = 80mg/4 t.	QIDS-SR16	ixe > pla (p < 0.001) obě sk. resp = 45 % (2W) 34 % (4W) 17 % (pla)

QIDS-SR16 – Quickův inventář depresivních symptomů (sebehodnotící škála)

Sirukumab (humánní monoklonální protilátka proti IL-6)

Siltuximab (chimérická monoklonální protilátka proti IL-6)

Studie	druh	primární indikace	N	délka v týdnech	dávka mg	škála deprese	výsledek
Sun et al. (2017) **sirukumab**	RCT (cross over)	Revmatoidní artritida	sir = 176	12	Různé	Odvozeno ze SF-36	po adjustaci na intenzitu onemocnění sir = pla
Sun et al. (2017) **siltuximab**	RCT (cross over)	Castlemanova nemoc	sil = 65	15	11 mg každé tři týdny (i.v. inf.)	Odvozeno ze SF-36	po adjustaci na intenzitu onemocnění sil > pla (p = 0.04)

SF-36 – dotazník kvality života (krátká verze - Short Form)

Ustekinumab (humánní monoklonální protilátka proti IL-12 a IL-23)

studie	druh	primární indikace	N	délka v týdnech	dávka mg/týden	škála deprese	výsledek
Langley et al. (2010)	RCT	psoriasis	ust 45 mg = 183 ust 90 mg = 191 pla = 398	24	45 a 90	HADS(D)	12 týd. ust > pla (p < 0.001) pro obě dávky

HADS(D) - Hospital Anxiety and Depression Scale (subškála deprese)

Shrnutí

Z uvedených studií vyplývá, že anticytokiny jsou schopny zmírnit komorbidní depresi u autoimunitních onemocnění, jejíž původ souvisí s dysregulací cytokinových signálních kaskád s výstupem v klíčových mozkových jádrech, které jsou součástí sítě zodpovědné za biologické řízení emočních stavů a nálady (viz oblasti zmíněné v úvodu). Studie měřící vliv zmíněné terapie obvykle zařazují některou ze škál deprese a porovnávají na ní dosažené výsledky pacientů ve zvolených časových úsecích, aniž by výsledné skóre bylo adjustováno podle míry závažnosti primárního onemocnění. Takový způsob znemožňuje odhalit „autonomní“ antidepresivní efekt anticytokinů. Výjimkou je studie se sirukumabem a siltuximabem, přičemž druhý jmenovaný i po adjustaci vykazoval antidepresivní efekt. V současnosti chybí větší počet RCT studií, které by měřily efekt adjuvantní medikace anticytokinů k antidepresivům u pacientů s unipolární nebo bipolární depresí. Zmíněné studie s infliximabem sice neodhalily přímý antidepresivní efekt, ale v rámci sekundární analýzy zjistily potenciální využití anticytokinů v terapii deprese. Zajímavé je zjištění solidní responze na infliximab u těch depresivních pacientů, jejichž hsCRP > 5. Takový nález ukazuje na komedikační potenciál anticytokinů prolomit farmakorezistentní rekurentní depresi u pacientů, jejichž imunomarkery ukazují na chronický nespecifický zánět.

Budoucí studie antidepresivního působení anticytokinů u pacientů s autoimunitními onemocněními by se měly zaměřit na vlastní antidepresivní potenciál anticytokinů (adjustace). U dalších studií s pacienty trpící rekurentní farmakorezistentní depresí je potřeba pečlivě hodnotit vybrané imunomarkery a sledovat, do jaké míry jejich změna navozená anticytokinovou terapií souvisí se změnou psychopatologie. Další důležitou otázkou je, zda některá antidepresiva nemají synergistický vliv na ovlivnění chronického zánětu anticytokiny, jehož důsledkem může být a) remise depresivního onemocnění u specifické populace pacientů s prediktivními hodnotami vybraných imunomarkerů; b) posílení efektu anticytokinové terapie antidepresivy u pacientů s autoimunitním onemocněním.

Literatura:

Griffiths, C.E.M., Fava, M., Miller, A.H., Russell, J., Ball, S.G., Xu, W., Acharya, N., and Rapaport, M.H. (2017). Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. *Psychother Psychosom* 86**,** 260-267.

Guh, D., Papp, K., Lynde, C., Bansback, N., Zhang, W., Qian, H., Martel, M., Goyette, A., Teixeira, H., and Anis, A. (2010). PSS17 IMPACT OF ADALIMUMAB ON QUALITY OF LIFE AND DEPRESSION IN PSORIASIS PATIENTS: RESULTS FROM PRIDE. *Value in Health* 13**,** A148.

Harrison, N.A., Brydon, L., Walker, C., Gray, M.A., Steptoe, A., and Critchley, H.D. (2009). Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 66**,** 407-414.

Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P.B., and Khandaker, G.M. (2018). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 23**,** 335-343.

Langley, R.G., Feldman, S.R., Han, C., Schenkel, B., Szapary, P., Hsu, M.C., Ortonne, J.P., Gordon, K.B., and Kimball, A.B. (2010). Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 63**,** 457-465.

Loftus, E.V., Feagan, B.G., Colombel, J.F., Rubin, D.T., Wu, E.Q., Yu, A.P., Pollack, P.F., Chao, J., and Mulani, P. (2008). Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 103**,** 3132-3141.

Mcintyre, R.S., Subramaniapillai, M., Lee, Y., Pan, Z., Carmona, N.E., Shekotikhina, M., Rosenblat, J.D., Brietzke, E., Soczynska, J.K., Cosgrove, V.E., Miller, S., Fischer, E.G., Kramer, N.E., Dunlap, K., Suppes, T., and Mansur, R.B. (2019). Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*.

Menter, A., Augustin, M., Signorovitch, J., Yu, A.P., Wu, E.Q., Gupta, S.R., Bao, Y., and Mulani, P. (2010). The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 62**,** 812-818.

Raison, C.L., Capuron, L., and Miller, A.H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology* 27**,** 24-31.

Raison, C.L., Rutherford, R.E., Woolwine, B.J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D.F., Haroon, E., and Miller, A.H. (2013). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 70**,** 31-41.

Roman, M., and Irwin, M.R. (2020). Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far. *Brain Behav Immun* 83**,** 7-21.

Simpson, E.L., Gadkari, A., Worm, M., Soong, W., Blauvelt, A., Eckert, L., Wu, R., Ardeleanu, M., Graham, N.M.H., Pirozzi, G., Sutherland, E.R., and Mastey, V. (2016). Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 75**,** 506-515.

Sun, Y., Wang, D., Salvadore, G., Hsu, B., Curran, M., Casper, C., Vermeulen, J., Kent, J.M., Singh, J., Drevets, W.C., Wittenberg, G.M., and Chen, G. (2017). The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain Behav Immun* 66**,** 156-164.

Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., Lalla, D., Woolley, M., Jahreis, A., Zitnik, R., Cella, D., and Krishnan, R. (2006). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 367**,** 29-35.

Yang, A., Xin, X., Yang, W., Li, M., Yang, W., Li, L., and Liu, X. (2019). Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept. *Ann Dermatol Venereol* 146**,** 363-371.