

УЧАСТИЕ НА СИСТЕМАТА НА КОРТИКОТРОПИН-ОСВОБОЖДАВАЩИЯ ФАКТОР В МЕХАНИЗМИТЕ НА ДЕПРЕСИВНИТЕ РАЗСТРОЙСТВА

Иванова М., Зл. Стоянов

Key words: *Corticotropin releasing factor, depression, stress response, CRF receptors*

Увод

Кортикостропин-освобождаващият фактор (CRF) е невропептид, който се секретира от неврони в централната и периферната нервна система. CRF и CRF рецепторите са локализирани в мозъчни области, свързани със стресовия отговор и с регулацията на настроението. Мозъчната CRF система участва в активирането на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната (HPA) ос и координира невроендокринния, вегетативен, имунен и поведенчески отговор на организма при стресорни въздействия. Депресивните разстройства представляват хетерогенна група от нарушения, резултат от въздействието на генетични фактори и фактори на околната среда. Проявата на депресия при генетично предразположени индивиди може да се отключи вследствие на хронични соматични заболявания, социална изолация, неблагоприятни жизнени събития, и др. Стресът допринася в значителна степен за развитието на депресията. Реакциите на организма при стрес се контролират от невроендокринна система, в която участват хипоталамуса, хипофизата и надбъбречната жлеза, секретират глюкокортикоиди. В статията са представени натрупаните данни от голям брой изследвания през последните две десетилетия, които доведоха до въз-

Катедра по физиология и патофизиология Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна

Involvement of corticotropin releasing factor system in the mechanisms of depressive disorders

Ivanova M., Zl. Stoyanov

Corticotropin releasing factor (CRF) is a 41-amino acid-containing peptide, which is secreted by neurons of the central and peripheral nervous systems. CRF and CRF receptors are expressed in brain regions, involved in the stress response and the control of mood. CRF plays a key role in the control of the basal and stress activated hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In the central nervous system CRF system coordinates the endocrine, autonomic, and behavioral responses to stress. Findings from numerous studies support the concept for the role of CRF system in mediation of the physiological response to external stressors and in the pathophysiology of depression. The accumulating evidence for the involvement of the CRF system in the mechanisms of depressive disorders will be briefly reviewed in this article.

никването на теория за ролята на нарушената активност на HPA оста и на CRF системата в патогенетичните механизми на депресивните състояния.

CRF система в мозъка.

Кортикостропин-освобождаващият фактор е невропептид, изграден от 41 аминокиселини, който е изолиран през 1981 г. от хипоталамус на овца (1). Невроните, секретират CRF се откриват в паравентрикулярното ядро на хипоталаму-

са и в редица мозъчни области. Извън-хипоталамичната локализация на CRF разкрива участието му в механизмите на афективния поведенчески отговор при стрес. Най-голяма експресия на CRF се установява в лимбичната система (централното ядро на амигдалата, *bed nucleus of stria terminalis*, септум), церебро-кортикални области и мозъчен ствол (*locus coeruleus*, *nucleus of solitary tract*). CRF се експресира и в периферни тъкани - кръвоносни съдове, кожа, бял дроб, полови жлези и плацента (2).

В централна и периферна нервна система са идентифицирани три CRF-подобни неuropeптида: урокортин 1 (UCN1), урокортин 2 (UCN2) и урокортин 3 (UCN3). Трите типа урокортини са с различна експресия в мозъка, като само урокортин 2 показва сходна локализация с CRF (хипоталамусни ядра, мозъчен ствол и др.).

CRF и трите типа урокортини се свързват с различен афинитет към два Gs белтък-асоциирани мембранни рецептора: CRF рецептор тип 1 (CRFR1) и CRF рецептор тип 2 (CRFR2). CRF се свързва с висок афинитет с CRF1 рецептора; урокортини тип 2 (UCN2) и тип 3 (UCN3) са с по-висок афинитет към CRF2 рецептора, урокортин тип 1 (UCN1) се свързва и с двата рецептора. Биологичното действие на CRF и урокортините се модулира от CRF-свързващ протеин (CRFBP) (3). Областите, в които се експресират двата типа рецептори се различават при гризачи, примати и хора. При плъхове CRFR1 се открива предимно в неокортекс, таламус, малък мозък, хипоталамус, предна хипофиза, амигдала, хипокамп, и др. CRFR2 е локализиран в по-малък брой мозъчни области (обонятелна луковица, вентромедиален хипоталамус и др.), докато в примати и двата типа рецептори се откриват в неокортекс, амигдала, хипокамп и хипофиза. Вероятно рецепторите изпълняват различна роля в ЦНС на примати, тъй като само CRF1 рецептора се експресира в *locus coeruleus*, *nucleus*

of the solitary tract, таламус, стриатум и само CRF2 се открива в хипоталамусни ядра и *bed nucleus of stria terminalis*. (4,5).

CRF и стресов отговор

Активирането на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос е ключов компонент на стресовата реакция на организма в отговор на силни или продължителни стресови въздействия (6). При стрес хипоталамусните CRF-неврони освобождават CRF в хипоталамо-хипофизната портална система. Свързването на CRF с рецептори върху кортикотропните клетки в аденохипофизата стимулира синтеза на проопиомеланокортин и секрецията на адренотропичен хормон (ACTH), който стимулира освобождаването на кортизол от кората на надбъбречната жлеза.

При гризачи, примати и хора CRF и CRF рецепторите са локализиращи в мозъчни области, свързани със стресовия отговор на организма и с регулацията на емоциите: хипоталамус, хипокамп, амигдала, таламус, префронтална кора, *nucleus raphe dorsalis*, *locus coeruleus*. Експерименталното въвеждане на CRF в мозъка води до повишаване на страха, нарушения на настроението и тревожността (7).

Амигдалата е структура на лимбичната система, свързана с контрола на емоционалния и вегетативен отговор на стрес. В амигдалата са идентифицирани CRF неврони и CRF рецептори, установена е и повишена невронална CRF имунореактивност в базолатералните ядра при стрес (8). Проекциите на CRF невроните към паравентрикулярното ядро на хипоталамуса биха могли да опосредстват регулиращото действие, оказвано от амигдалата върху активността на HPA ос. CRF невроните в амигдалата изпращат проекции и към норадренергични и серотонинергични неврони в мозъчния ствол (*locus coeruleus* и *nucleus raphe dorsalis*), които от своя страна инервират фронталните дялове на кората. Посредством влиянето върху *locus coeruleus*, CRF систе-

мата участва в активирането на норадренергичния (симпатикусов) компонент на стресовия отговор. В допълнение, експресията на CRF, уркортини и техните рецептори в надбъбречната жлеза позволява локалната CRF система да осъществява модулиращ ефект върху на синтеза и секрецията на катехоламини (9).

В ендокринния отговор на организма при стрес участва CRF1 рецептора. Въведеният в мозъка на гризачи CRF повишава реактивността към стресови въздействия и имитира поведенческите реакции при стрес, а прилагането на CRFR1 антагонисти има анти-стресорен ефект (10). Ефектите при инжектиране на CRF в структури на лимбичната система са свързани с възникване на чувство на страх, повишена тревожност, бодърстващо състояние, потискане на апетита и либидото. Именно тези поведенчески реакции, характерни за стресовия отговор, са нарушени при депресивните и тревожните разстройства. CRF1 рецепторите опосредстват и наподобяващо тревожност поведение след приложение на CRF при гризачи (11). Генно-модифицирани мишки с инактивиран ген за CRFR1 проявяват нарушен базален и стрес-индуциран отговор на НРА ос и намалена тревожност (12). За разлика от CRF1 рецептора, активирането на CRF2 рецептора се свързва с потискане на хранителния прием, намалена тревожност и намалена реактивност при стрес.

Мозъчна CRF система и депресия

Променената активност на CRF системата е съставна част от патофизиологията на депресията (13). Свързактивността на НРА оста е честа находка при пациенти с депресия (14). Повишената експресия на CRF в неврони на паравентрикуларното ядро на хипоталамуса и повишената секреция на CRF вероятно са причина за увеличената секреция на АСТН и кортизол и за последвала промяна на глюкокортикоидните (ГК) рецепто-

ри (намалена активност, понижаваща регулация). Според съществуваща хипотеза, промените в ГК рецептори в хипокампа могат да допринесат за депресивната симптоматика. Хипокампът осъществява потискащо действие върху НРА оста. В резултат на дисфункцията на ГК рецепторите, задържащият ефект на хипокампа отслабва и в резултат значително нараства секрецията на кортизол. Хиперкортизолемията води до невротоксичност и намалена неврогенеза в хипокампа, а нарушената хипокампална функция обуславя някои симптоми на депресивното състояние.

Пациентите с депресивно разстройство реагират с нарушен отговор на тестове, използвани за оценка на функцията на НРА оста. Над шестдесет процента от пациентите с голямо депресивно разстройство не реагират с потискане (понижение на серумните нива на кортизола) на супресионният тест с дексаметазон (DST). При този тест един час преди полунощ се приема 1 mg дексаметазон (синтетичен глюкокортикоид) и в 8 ч сутринта на следващия ден се взема кръвна проба за определяне нивата на серумния кортизол. При здрави хора приемът на кортикостероидния медикамент потиска секрецията на АСТН и кортизол. Липсата на потискане корелира с тежестта на симптоматиката, като най-високи серумни нива на кортизол се наблюдават при пациенти с депресивно разстройство с психотична симптоматика (15). Въпреки противоречивите мнения за диагностичната стойност на DST при депресивни разстройства, изследванията демонстрират хиперактивност на НРА оста при значителен процент от пациентите. Някои пациенти с депресия проявяват понижен отговор и при стандартизирания стимулационен тест с CRF (след венозно въвеждане на 100 µg CRF се измерват плазмените нива на АСТН и кортизол) (16). Вероятна причина за намалената секреция на АСТН след стимулацията е трайно повишената секреция на CRF в еминенция медиана, което води до down-

регулация на CRF-рецепторите в аденохипофизата и/или хронично повишената секреция на кортизол. Комбинираният тест с дексаметазон/CRF проявява най-голяма чувствителност към установяване отклонения във функцията на HPA ос. При този тест след нощен (23.00ч.) прием на 1.5 mg дексаметазон на следващия ден в 15.00ч. на пациентите се въвежда венозно 100 µg CRF. 40-60% от пациентите с депресия демонстрират парадоксално увеличена секреция на АСТН и кортизол при теста с дексаметазон/CRF, а отговорът се нормализира при ремисия на заболяването (17). 80% от пациентите с голямо депресивно разстройство проявяват отклонения от нормата при прилагане на комбинирания тест. Здрави лица, с близки по права линия, страдащи от афективни разстройства (което увеличава риска от заболяване) също демонстрират по-високи стойности от контролната група, но промените са по-слабо изразени от тези при депресивни пациенти. Интерпретацията на гореспоменатите резултати насочва към теорията за генетично предаван дефект във функцията на кортикостероидния рецептор, който би могъл да повиши риска от афективни разстройства чрез увеличаване на базалната и стимулираната активност на HPA оста.

При депресивни разстройства се наблюдават не само свръхактивност на HPA оста, но и дисфункция на извънхипоталамичната CRF система. При пациенти с депресия се установява висока концентрация на CRF в цереброспинална течност (ЦСТ), което може да се счита за индикатор на повишената активност на мозъчната CRF система (18). Значението на свръхактивната лимбична CRF система при депресия се потвърждава от факта, че антагонисти на CRF1 рецептора проявяват анти-депресивен ефект в дози, които не повлияват активността на HPA ос (19).

Понижението на CRF нивата, наблюдавано при депресивни пациенти, леку-

вани с флуоксетин и amitриптилин, е доказателство за взаимодействие между антидепресантите, моноаминоергичните системи и CRF системата. Подобен ефект се установява и при пациенти с депресия след провеждане на електроконвулсивна терапия. Наличието на високи нива на CRF в ЦСТ може да се счита като маркер на депресивното състояние, а не на предразположението за развитие на депресия. Нещо повече, високите CRF нива в ЦСТ при пациенти с голям депресивен епизод и симптоматично подобрене в хода на терапията, могат да са знак за риск от скорошен рецидив. Терапевтичният ефект на антидепресантите вероятно включва намаляване на активността на CRF системата, тъй като приложението им води до понижаване на концентрацията на CRF в цереброспиналната течност на пациенти (20). В подкрепа на това твърдение са и данните за потискащото действие на антидепресанти върху генната експресия на CRF в мозъка на гризачи.

Голям брой изследвания при животински модели на депресия са установили анти-депресивно действие на антагонисти на CRF1 рецепторите, както и блокиране на анксиогенния ефект на CRF в амигдалата. Първият синтетичен CRFR1 антагонист за лечение на депресия показва добра резорбция и прониква през кръвно-мозъчната бариера. Клиничните проучвания достигат до втора фаза, но са спрени поради обратимо повишение на чернодробните ензими при някои пациенти. Въпреки първоначалните обнадеждаващи резултати, нискомолекулните CRFR1 антагонисти все още не са показали категорична ефективност в животински експериментални модели за изследване на анти-депресивна активност. Възможно е инхибирането на CRFR1 рецепторите да даде положителни резултати само при пациенти с високи CRF нива.

Нов хоризонт за приложението на CRFR1 антагонистите поражда фактът, че те намаляват активността на мозъч-

ните стресорни системи при животински модели на зависимост, т.е., налице е възможност за тяхното приложение при лечението на различни видове зависимости. Клиничните проучвания продължават, а потенциалното приложение на CRFR1 антагонисти може да обхване и други психични заболявания, като пост-травматично стресово разстройство и паническо разстройство.

Литература

1. Vale W, Spiess J, Rivier C, et al. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*, 1981; 213:1394-1397.
2. Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, et al. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology*, 1983; 36(3):165-86.
3. Dautzenberg FM, and RL. Hauger. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends in Pharmacological Science*, 2002; 23(2), 71-7.
4. Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol*, 2000; 428(2):191-212.
5. Sánchez MM, Young LJ, Plotsky PM et al. Autoradiographic and in situ hybridization localization of corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in non-human primate brain. *J Comp Neurol*, 1999; 408(3):365-77.
6. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 574-588.
7. Koob GF, Thatcher-Britton K. Stimulant and anxiogenic effects of corticotropin releasing factor. *Prog Clin Biol Res*, 1985; 192:499-506.
8. Becker K, Abraham A, Kindler J, et al. Exposure to neonatal separation stress alters exploratory behavior and corticotropin releasing factor expression in neurons in the amygdala and hippocampus. *Dev Neurobiol*, 2007; 67(5):617-29.
9. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Venihaki M, et al. The corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides as local modulators of adrenal function. *Cell Mol Life Sci*, 2007; 64(13):1638-1655.
10. Koob GF, Heinrichs SC. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. *Brain Res*, 1999; 848 (1-2):141-52.
11. Heinrichs SC, Lapsansky J, Lovenberg TW, et al. Corticotropin-releasing factor CRF1, but not CRF2, receptors mediate anxiogenic-like behavior. *Regul Pept*, 1997; 71(1):15-21.
12. Smith GW, Aubry JM, Dellu F, et al. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron*, 1998; 20(6):1093-102.
13. Holsboer. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000; 23(5): 477-50.
14. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, et al. Increased numbers of CRH expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 1994; 60:436-444.
15. Evans DL and CB. Nemeroff. The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 1987; 21(2): 185-94.
16. Amsterdam JD, G. Maislin, A. Winokur, et al. The oCRH stimulation test before and after clinical recovery from de-

- pression. *Journal of Affective Disorders*, 1988; 14(3):213-22.
17. Heuser I., A. Yassouridis, and F. Holsboer. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 1994; 28(4): 341-56.
18. Nemeroff C.B., Viderlov E., Bissette G., et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 1984; 226:1342-1344.
19. Künzel HE, Zobel AW, Nickel T, et al. Treatment of depression with the CRH-1-receptor antagonist R121919: endocrine changes and side effects. *J Psychiatr Res*. 2003 Nov-Dec;37(6):525-33.
20. Heuser I, Bissette G, Dettling M, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. *Depress Anxiety*, 1998; 8(2): 71-9.

Адрес за кореспонденция:

Гр. Варна 9002, Ул. "Марин Дринов"
№ 55, Медицински университет –
Варна, Катедра по физиология и
патофизиология,
Маргарита Стерфанова Иванова
Тел: 052 677030
E-mail: msvelikova@yahoo.com