

## **Rola stresu siateczki śródplazmatycznej w depresji**

### **The role of the endoplasmic reticulum stress in depression**

Mateusz Kowalczyk<sup>1</sup>, Ireneusz Majsterek<sup>2</sup>, Piotr Gałęcki<sup>1</sup>,  
Monika Talarowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej

#### **Summary**

Depression is an important health problem around the world. There are several effective methods for its treatment, but it is estimated that one-third of patients with depression do not respond adequately to conventional antidepressants. There is, therefore, an urgent need to identify the biological mechanism of depression and the pharmacological action of antidepressants. The participation of broadly understood inflammatory factors in the etiology of depressive disorders no longer raises doubts. In recent years, a lot of attention has also been devoted to changes in the endoplasmic reticulum, suggesting that the so-called endoplasmic reticulum stress gives rise to many diseases. The endoplasmic reticulum stress is activated in response to the increasing amount of unfolded or improperly folded proteins in the ER. Research on the so-called endoplasmic reticulum stress inspire hope not only in the context of a more thorough understanding of the pathophysiology of diseases, but it can also be an inspiration to search for new, more effective drugs. This paper presents the connections between changes of the endoplasmic reticulum and inflammatory states and oxidative-reduction balance. Both the occurrence of inflammation and so-called oxidative stress have been confirmed in depressive disorders.

**Słowa kluczowe:** depresja, stres siateczki śródplazmatycznej, zapalenia, stres oksydacyjny

**Key words:** depression, endoplasmic reticulum stress, inflammation, oxidative stress

#### **Wprowadzenie**

Depresja jest ważnym problemem zdrowotnym na całym świecie. Wiele milionów ludzi cierpi na tę chorobę i prawdopodobnie zostanie ona uznana za drugą najczęstszą przyczynę niepełnosprawności do roku 2020 [1]. Istnieje kilka skutecznych metod leczenia depresji, ale szacuje się, że jedna trzecia pacjentów z depresją nie reaguje odpowiednio na konwencjonalne leki przeciwdepresyjne [2–4]. Istnieje więc pilna

potrzeba zidentyfikowania biologicznego mechanizmu depresji i działania farmakologicznego leków przeciwdepresyjnych. Kilka badań sugeruje, że w mózgu osób z depresją występują nieprawidłowości strukturalne. Jednym z dobrze udokumentowanych zjawisk jest kurczenie się i atrofia hipokampu. Zjawisko to zostało zauważone przez wielu badaczy [5, 6]. Jedną z głównych teorii na jego temat wskazuje na hiperaktywną oś podwzgórze–przysadka–nadnercza [7], inna – na dysregulację czynnika wzrostu oraz zaburzenia w retikulum endoplazmatycznym (ER) [8–10]. Coraz więcej badań na ludziach i modelach zwierzęcych sugeruje, że stres ER może odgrywać ważną rolę w chorobach psychiatrycznych [11, 12].

### Stres retikulum endoplazmatycznego

Retikulum endoplazmatyczne jest organellą wewnątrzkomórkową odpowiedzialną m.in. za zwijanie i składanie białek, przechowywanie wapnia oraz biosyntezę lipidów i steroli [13, 14]. Stres retikulum endoplazmatycznego zostaje aktywowany w odpowiedzi na rosnącą ilość niesfałdowanych lub nieprawidłowo sfałdowanych białek w siateczce ER. Zaburzenia te prowadzą do aktywacji trzech głównych receptorów: PERK (*Protein kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase*), IRE1 (*Inositol-Requiring-Enzyme 1*) oraz ATF6 (*Activating Transcription Factor 6*). Receptory te są odpowiedzialne za aktywację mechanizmu adaptacyjnej odpowiedzi na stres retikulum endoplazmatycznego (*Unfolded Protein Response* – UPR). Rezultatem jest przywrócenie komórkom stanu równowagi (homeostazy komórkowej). Z drugiej strony nadmierny długotrwały stres ER może przyczynić się do śmierci komórek na drodze apoptozy.

W warunkach homeostazy owe trzy wspomniane białka są związane z białkiem opiekuńczym – chaperonem BiP (*Binding Protein*), znajdującym się w świetle siateczki. BiP zapobiega aktywacji wyżej wymienionych enzymów, głównych przekaźników sygnału szlaku UPR, przez niedopuszczenie do ich homodimeryzacji [15, 16]. W warunkach stresu siateczki BiP jako chaperon wiąże się z nieprawidłowo sfałdowanymi białkami, uwalniając IRE1, PERK i ATF6. Rozpoczęcie szlaku sygnałowego dla UPR zależne od autofosforylacji enzymu IRE1 uruchamia jego aktywność jako RNAzy, umożliwiając wycięcie 26-nukleotydowego intronu z mRNA dla białka XBP1 (*X-box DNA binding protein*). mRNA dla XBP1 koduje czynnik transkrypcyjny, a jego pocięcie przez IRE1 umożliwia powstanie dojrzałego mRNA, a następnie translację XBP1 [17]. Białko XBP1 wiąże się z regionami ERSE (*ER Stress Element*) w obrębie DNA [CCAAT(N9)CCACG] obecnymi w promotorach wielu genów szlaku UPR, aktywując m.in. transkrypcję genów dla rodziny białek szoku cieplnego i innych chaperonów siateczkowych, a także samego XBP1 [15, 17].

Z kolei kinaza białkowa PERK po uwolnieniu z połączenia z BiP dimeryzuje i podobnie do IRE1 ulega trans-autofosforylacji. Aktywny PERK fosforyluje podjednostkę a drugiego czynnika inicjującego translację – eIF2a (*eukaryotic translation Initiation Factor 2*) [16]. Ufosforylowana forma eIF2a gorzej rozpoznaje kodon inicjacji translacji AUG, co powoduje zahamowanie syntezy białka zależnej od obecności czapeczki, czyli 7-metyloguanozyny [15]. Taka kontrola translacji pomaga zredukować ilość

nieprawidłowo sfałdowanych białek w komórce narażonej na stres siateczki śródplazmatycznej i umożliwia jej przeżycie.

Paradoksalnie translacja niektórych cząsteczek mRNA, mających obniżone wymagania co do dostępności aktywnej formy czynnika inicjującego translację, zostaje wzmożona. Cząsteczki mające specjalne sekwencje regulatorowe, tzw. IRES (*Internal Ribosome Entry Site*; wewnętrzne miejsce wiązania rybosomu), mogą ominąć zależny od PERK blok translacji. Przykładem takiej cząsteczki jest czynnik transkrypcyjny ATF4 (*Activating Transcription Factor 4*) [15, 16]. Wykazano, że ATF4 może wpływać na przeżycie komórek przez indukowanie genów związanych z metabolizmem aminokwasów czy zmianą potencjału oksydoredukcyjnego [18]. Z drugiej jednak strony ATF4 jest uznawany za najsilniejszy sygnał do transkrypcji proapoptotycznego czynnika CHOP (*CEBP Homologous Protein*) [19].

Czynnik transkrypcyjny ATF6 jest kolejnym receptorem aktywowanym przez nieprawidłowo sfałdowane białka. Po odłączeniu od białka BiP przechodzi do aparatu Golgiego, gdzie jest aktywowany poprzez cięcie przez proteazy S1P (*Site 1 Protease*; proteaza jako pierwsza przecinająca czynnik transkrypcyjny SREBP) i S2P (*Site 2 Protease*; proteaza jako druga przecinająca SREBP) [15–17]. Powstałe białko ma strukturę zamka leucynowego, który podobnie jak XBP1 przyłącza się do regionów ERSE w obrębie DNA, ale jedynie w połączeniu z czynnikiem transkrypcyjnym CBF (*CCAAT Binding Factor*). ATF6 zwiększa transkrypcję XBP1, BiP, kalretikulin, izomerazy dwusiarczkowej białek – PDI (*Protein Disulfide Isomerase*) oraz CHOP [15–17].

Dysregulacja lub hiperaktywacja szlaku UPR jest zaangażowana w inicjację i rozwój różnych chorób, takich jak choroba sercowo-naczyniowa, choroba metaboliczna, choroba neurodegeneracyjna i rak [20]. Niektóre badania wskazują również na rolę UPR w zaburzeniach nastroju. Hayashi i wsp. [21] opisali zaburzoną odpowiedź stresową ER w obwodowych leukocytach pochodzących od pacjentów z chorobą dwubiegunową. U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (MDD, *major depressive disorder*) Grunebaum i wsp. [22] opisali z kolei związek XBP1 z poziomami kortyzolu. Niedawno Nevell i wsp. [23] stwierdzili trwałą aktywację odpowiedzi stresowej ER w tkankach obwodowych pacjentów z MDD, z kolei badania na szczurach sugerują, że stres związany z ER łączy się z uszkodzeniem hipokampu i upośledzeniem funkcji poznawczych [5].

Niektóre interwencje farmakologiczne stosowane w leczeniu zaburzeń afektywnych oddziałują ze szlakami UPR. Na przykład walproinian i karbamazepina są lekami stabilizującymi nastrój, które zwiększają ekspresję 78-kilodaltonowego białka regulowanego glukozą (GRP78), znanego również jako wiążące białko immunoglobulinowe (BiP) [24]. BiP/GRP78 jest członkiem rodziny genów stresowych ER, które, jak się uważa, hamują aktywację odpowiedzi stresowej ER i hamują indukowaną przez UPR apoptozę [25].

Zdaniem Gałęckiego i Talarowskiej [4] w terapii zaburzeń depresyjnych coraz szerzej będą wykorzystywane preparaty przeciwzapalne. Praca Souzy i wsp. [26] wskazuje, że skuteczną alternatywą w leczeniu depresji mogłyby być nie tylko niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), ale też preparaty cytokinowe o działaniu przeciwzapalnym.

## Stres siateczki śródplazmatycznej – zapalenia – depresja

Obecność procesu zapalnego, jak i aktywacja układu immunologicznego w depresji obserwowane są na obwodzie i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Dane dotyczące powyższych zmian pochodzą z badań na zwierzęcym modelu depresji, badań *post mortem* i z badań pacjentów [27]. Raison i wsp. [28] odnotowali u osób z depresją zwiększone stężenie cytokin prozapalnych: interleukiny 1 b (IL-1b), IL-2, IL-4, IL-6. U pacjentów z depresją obserwuje się również zmiany w stężeniach czynnika martwicy nowotworów alfa (*Tumor Necrosis Factor alfa* – TNF- $\alpha$ ) i interferonu gamma (*Interferon gamma* – INF-g) [29]. Na znaczenie zmian stężenia cytokin prozapalnych w depresji wskazuje też korelacja między stosowaniem leków przeciwdepresyjnych a obniżeniem stężenia cytokin z jednoczesną poprawą stanu klinicznego pacjenta [30].

Zhang i Kaufman [31] uważają, że stres retikulum endoplazmatycznego jest ściśle związany z pojawieniem się zapalenia. W odpowiedzi na stres ER autofosforylacja IRE1 $\alpha$  indukuje zmianę konformacji w swojej domenie cytosolowej, która może następnie wiązać się z czynnikiem wiążącym czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – związanym z receptorem 2 (TRAF2) [32]. Kompleks IRE1 $\alpha$ -TRAF2 może rekrutować kinazę I $\kappa$ B (IKK), która fosforyluje I $\kappa$ B, co prowadzi do degradacji I $\kappa$ B i translokacji jądrowej NF- $\kappa$ B [33]. Translokacja do jądra komórkowego NF- $\kappa$ B powoduje, że działa ona jako czynnik transkrypcyjny i reguluje transkrypcję licznych genów docelowych kodujących prozapalne cytokiny, chemokiny, cząsteczki adhezji komórkowej oraz enzymy produkujące czynniki prozapalne, takie jak tlenek azotu czy prostaglandyny [34]. Indukowana stresem ER aktywacja NF- $\kappa$ B i wytwarzanie zapalnej cytokiny TNF- $\alpha$  są upośledzone w mysich embrionalnych fibroblastach, które nie mają IRE1 $\alpha$ . Obserwacja ta ma potwierdzać udział stresu RE w pojawieniu się zapalenia [33].

Kompleks IRE1 $\alpha$ -TRAF2 może również rekrutować kinazę białkową JNK, co prowadzi do aktywacji JNK. Aktywowany JNK indukuje ekspresję zapalnych genów poprzez fosforylację białka aktywatora czynnika transkrypcji 1 (AP1) [35]. Tworzenie kompleksu IRE1 $\alpha$ -TRAF2 wydaje się więc kluczowe dla aktywacji zarówno JNK, jak i NF- $\kappa$ B w odpowiedzi na stres ER. Kinaza JNK (*c-Jun*; *c-Jun N-terminal Kinase*) stanowi grupę kinaz MAP (*Mitogen-activated Protein Kinases* – MAPK), określaną jako kinazy aktywowane stresem (*Stress-activated Protein Kinases* – SAPK). Kinaza JNK jest aktywowana w odpowiedzi na stresy środowiskowe, takie jak bodźce zapalne, stresy wywołane przez cytokiny, ligandy receptora Toll-podobne (TLR), stres oksydacyjny, szok osmolarny, promieniowanie ultrafioletowe, leki chemioterapeutyczne [36]. JNK jest czynnikiem apoptozy neuronów i oligodendrocytów, przez co kinaza ta okazuje się istotna w rozwoju różnych chorób OUN [37, 38].

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że stres siateczki śródplazmatycznej i stan zapalny są ze sobą połączone też innymi mechanizmami, w tym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (*Reactive Oxygen Species* – ROS), uwalnianiem wapnia z ER i indukcją odpowiedzi ostrej fazy [39, 40]. Biorąc pod uwagę „cytokinową teorię depresji” Maesa [41], interesujące wydają się wyniki badań przeprowadzonych przez Zou i wsp. [42]. Autorzy porównali pacjentów z MDD, którzy mieli znacząco wyższe poziomy IL-1 $\beta$ , IL-10 i TNF- $\alpha$ , ale znacznie niższe poziomy IL-8, z osobami zdrowymi.

Nie było znaczących różnic w poziomach IL-6 lub TGF- $\beta$ 1. Odkryto liniowe korelacje między IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-8 a nasileniem depresji, a także między IL-8 a poziomem lęku u pacjentów z współistniejącym zaburzeniem lękowym. Ponadto wyższe poziomy IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  były związane z wyższymi wynikami *Skali Depresji Hamiltona* (HAMD), podczas gdy wyższe poziomy IL-8 łączyły się z niższymi wynikami skali HAMD i *Skali oceny lęku Hamiltona*.

Opisane wyżej zmiany mają swoje konsekwencje. Dowiedziono, że IL-1 $\beta$  może prowadzić do nadmiernej aktywacji osi HPA [43]. TNF- $\alpha$  może zwiększać stężenia hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu, co może również prowadzić do nadpobudliwości osi HPA. Hiperaktywacja HPA może z kolei zakłócać normalne funkcje receptora glukokortykoidowego (GR). Zhang i wsp. [44] oraz Smith [45] dowodzą, że poziom regulacji prozapalnych cytokin przeplata się na różnych poziomach z UPR. UPR wpływa na szlaki wykrywające patogeny i aktywuje czynniki transkrypcyjne regulujące powstanie cytokin, takie jak czynnik jądrowy (NF- $\kappa$ B), białka aktywatora 1 (AP-1) i czynniki regulujące interferon (IRF). Ta interakcja między UPR i stanem zapalnym wydaje się „dwukierunkowa”, gdyż zapalne cytokiny indukują z kolei stres ER.

### **Stres siateczki śródplazmatycznej – równowaga oksydacyjno-redukcyjna – depresja**

Reaktywne formy tlenu (ROS) to cząsteczki pochodzące z tlenu, posiadające niesparowane elektrony, które łatwo utleniają i modyfikują funkcje RNA, DNA, białka i lipidów [46]. W normalnych warunkach poziomy ROS są zrównoważone przez system obrony antyoksydacyjnej, ale kiedy panuje nierównowaga między utleniaczami i przeciwutleniaczami, dochodzi do stresu oksydacyjnego. Komórki w mózgu są szczególnie podatne na ROS. Udział stresu oksydacyjnego w depresji został potwierdzony w wielu badaniach [47, 48]. Podniesiony poziom biomarkerów oksydacyjnego uszkodzenia lipidów, białek i DNA, a także niski poziom związków przeciwutleniających, takich jak koenzym Q-10, glutation, kwas askorbinowy, witamina E i wielonienasycone kwasy tłuszczowe, są regularnie wykrywane we krwi pacjentów z depresją. [49]. Według Yanika i wsp. [50] poziom stresu oksydacyjnego jest skorelowany z nasileniem depresji.

Mózg zużywa ponad 20% pobieranego przez organizm tlenu i pomimo że tlen jest niezbędny, w wypadku neuronów niektóre z jego produktów mogą być neurotoksyczne. Wyższe poziomy ROS powodują dysfunkcję mitochondriów [51]. Uszkodzenia struktury mitochondriów u myszy z depresją obserwowali m.in. Gong i wsp. [52] oraz Czarny i wsp. [12]. Co ciekawe, ROS są również wytwarzane jako produkt ubocznych aktywności oksydazy monoaminowej, która jest niezbędna do inaktywacji neuroprzekazników monoaminergicznych serotoniny, dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny, zaangażowanych w patofizjologię depresji [51].

Czynnikiem regulującym równowagę oksydacyjno-redukcyjną komórek jest białko CNC (rodzina białek *Cap'n'Collar*), umiejscowione w cytoplazmie komórki w postaci nieaktywnych kompleksów z ich inhibitorami. Białka po aktywacji przemieszczają się do jądra komórkowego. Tam tworzą się heterodimery z innymi białkami zawierającymi

sekwencję homologiczną do sekwencji zamka leucynowego. Tak powstałe kompleksy przyłączają się do cząsteczki DNA w sekwencji ARE (*Antioxidant Responsive Element*), nazywanej także EpRE (*Electrophile Response Elements*), o charakterystycznej sekwencji 5'-TGACnnnGCA-3', i inicjują transkrypcję genów [53].

Jednym z najdokładniej zbadanych i opisanych składników rodziny CNC jest białko Nrf2 (*Nuclear Erythroid 2-related Factor*), nazywane także czynnikiem NFE2L2 (*Nuclear Factor Erythroid-derived 2-like 2*). Jest to wewnątrzkomórkowy czynniki transkrypcyjny odpowiedzialny za transkrypcję genów enzymów antyoksydacyjnych, takich jak katalaza czy oksygenaza hemowa 1 [54]. Według Kimury i wsp. [53] Nrf2 przyłącza się do DNA w regionach ARE i pobudza transkrypcję genów kodujących białka antyoksydacyjne (przede wszystkim enzymów II fazy, takich jak: S-transferaza glutationowa (GST), oksydoreduktaza NAD(P)H: ubichinon 1 (NQO1), UDP-glukuronilotransferaza (UGT), hydrolaza epoksydowa (EPHX), ligaza  $\gamma$ -glutamylcysteiny (GCL), oksygenaza hemowa 1 (HO-1), reduktaza glutationowa (GR), reduktaza tioredoksyny (TrxR), katalaza (CAT) i dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)) [54].

Przypuszcza się również, że Nrf2 aktywuje transkrypcję genów pozostałych białek antyoksydacyjnych, które zawierają w swojej strukturze sekwencję ARE (np. tioredoksyna, ferrytyna) [55, 56]. Oprócz funkcji transkrypcyjnej białek antyoksydacyjnych Nrf2 działa cytoprotekcyjnie, wpływając stymulująco na poziom i aktywność białek antyapoptotycznych z rodziny Bcl-2 [57]. W komórkach bez stresu Nrf2 jest utrzymywany w nieaktywnym kompleksie cytoplazmatycznym poprzez asocjacje z białkiem Keap 1. Kinaza PERK odbiera sygnał o stresie oksydacyjnym z siateczki cytoplazmatycznej i w konsekwencji hamuje cykl komórkowy i przez fosforylację Nrf2 prowadzi do oddysocjowania Nrf2 od Keap1. Fosforylacja przez kinazę PERK nasila transport Nrf2 do jądra komórkowego [58]. O dużym znaczeniu regulacji transkrypcji genów przez Nrf2 świadczą wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach z wyciszonymi genami lub nadekspresją białek Nrf2. Wykazano, że nadekspresja zmniejsza odporność organizmu na stres oksydacyjny [59]. Martín-de-Saavedra i wsp. [60] z kolei udowadniają hipotezę, że Nrf 2 może odgrywać istotną rolę w zaburzeniach depresyjnych. Delecja Nrf2 u myszy prowadzi do: zachowania podobnego do depresji, zmniejsza poziom dopaminy i serotoniny oraz zwiększa poziom glutamianu w korze przedczołowej, a także zmienia poziomy białek związanych z depresją, takich jak VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*; naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu), synaptofizyny i mikroglejozy.

### Podsumowanie

Pomimo znacznego postępu naukowego w ciągu ostatnich dziesięcioleci wciąż brakuje jasnego zrozumienia etiologii depresji. Dotyczy to w szczególności złożonych zależności między genetycznymi, immunozapalnymi i środowiskowymi czynnikami, które dyktują względną podatność jednostek na to schorzenie. Wśród hipotez depresji wymienia się m.in. rozregulowanie sygnalizacji serotoninerгіcznej, noradrenergicznej i dopaminergicznej, zaburzenia funkcji przysadki, kory nadnerczy i innych gruczołów wewnątrzwydzielniczych, rozregulowanie neurogenezy, zaburzenia immunologiczne,

a ostatnio dużo uwagi poświęca się stresowi siateczki śródplazmatycznej. Badania nad tym zagadnieniem budzą nadzieję nie tylko w kontekście dokładniejszego zrozumienia patofizjologii depresji, ale też mogą być inspiracją do poszukiwań nowych, bardziej skutecznych leków, na które czekają pacjenci i lekarze.

*Praca powstała w ramach zadania badawczego nr 502-03/5-062-02/502-54-232-18 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.*

### Piśmiennictwo

1. Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE i wsp. *Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety*. Pharmacol. Ther. 2007; 113(1): 134–153.
2. Kinoshita M, Hirayama Y, Fujishita K, Shibata K, Shinozaki Y, Shigetomi E i wsp. *Anti-depressant fluoxetine reveals its therapeutic effect via astrocytes*. EBioMedicine 2018; 32: 72–83.
3. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. *Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: A systematic review and meta-analysis*. Mol. Psychiatry 2018; 23(1): 48–58.
4. Gałęcki P, Talarowska M. *Teoria zapalna depresji – najważniejsze fakty*. Psychiatr. Pol. 2018; 52(3): 437–447.
5. Zhang Y, Liu W, Zhou Y, Ma C, Li S, Cong B. *Endoplasmic reticulum stress is involved in restraint stress-induced hippocampal apoptosis and cognitive impairments in rats*. Physiol. Behav. 2014; 131: 41–48.
6. Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P i wsp. *Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression*. J. Psychiatry Neurosci. 2006; 31(5): 316–323.
7. Varghese FP, Brown ES. *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: A brief primer for primary care physicians*. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2001; 3(4): 151–155.
8. Tang J, Yu W, Chen S, Gao Z, Xiao B. *Microglia polarization and endoplasmic reticulum stress in chronic social defeat stress induced depression mouse*. Neurochem. Res. 2018; 43(5): 985–994.
9. Dwivedi Y. *Brain-derived neurotrophic factor: Role in depression and suicide*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2009; 5: 433–449.
10. Timberlake M, Prall K, Roy B, Dwivedi Y. *Unfolded protein response and associated alterations in toll-like receptor expression and interaction in the hippocampus of restraint rats*. Psychoneuroendocrinology 2018; 89: 185–193.
11. Bown C, Wang JF, MacQueen G, Young LT. *Increased temporal cortex ER stress proteins in depressed subjects who died by suicide*. Neuropsychopharmacology 2000; 22(3): 327–332.
12. Czarny P, Wigner P, Gałęcki P, Sliwinski T. *The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018; 80(Pt C): 309–321.
13. Wandtke T, Wędrowska E, Goede A, Owczarska P, Piskorska E, Kopiński P. *Role of endoplasmic reticulum-associated protein degradation pathway in the virus infection cycle*. J. Educ. Health Sport. 2017; 7(8): 607–635.

14. Chlebowska J. *Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in acute myeloid leukemia*. Acta Hematol. Pol. 2016; (47): 197–204.
15. Liu CY, Kaufman RJ. *The unfolded protein response*. J. Cell Sci. 2003; 116: 1861–1862.
16. Davenport EL, Morgan GJ, Davies FE. *Untangling the unfolded protein response*. Cell Cycle. 2008; 7(7): 865–869.
17. Kaufman RJ. *Orchestrating the unfolded protein response in health and disease*. J. Clin. Invest. 2002; 110(10): 1389–1398.
18. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. *Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis*. EMBO Rep. 2006; 7(9): 880–885.
19. Rozpędek W, Pytel D, Mucha B, Leszczyńska H, Diehl JA, Majsterek I. *The role of the PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during Endoplasmic Reticulum stress*. Curr. Mol. Med. 2016; 16(6): 533–544.
20. Rozpędek W, Markiewicz Ł, Diehl JA, Pytel D, Majsterek I. *The role of the adaptive stress response in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, cancer and diabetes mellitus type 2*. Pol. Merkur. Lek. 2015; 39(234): 393–397.
21. Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T. *Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009; 12(1): 33–43.
22. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Huang YY, Cooper TB, Burke AK, Agnello M i wsp. *Association of X-box binding protein 1 (XBP1) genotype with morning cortisol and 1-year clinical course after a major depressive episode*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009; 12(2): 281–283.
23. Nevell L, Zhang K, Aiello AE, Koenen K, Galea S, Soliven R i wsp. *Elevated systemic expression of ER stress related genes is associated with stress-related mental disorders in the Detroit Neighborhood Health Study*. Psychoneuroendocrinology 2014; 43: 62–70.
24. Penke B, Bogár F, Crul T, Sántha M, Tóth ME, Vigh L. *Heat shock proteins and autophagy pathways in neuroprotection*. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(1): E325. Doi: 10.3390/ijms19010325.
25. Reddy RK, Mao C, Baumeister P, Austin RC, Kaufman RJ, Lee AS. *Endoplasmic reticulum chaperone protein GRP78 protects cells from apoptosis induced by topoisomerase inhibitors: Role of ATP binding site in suppression of caspase-7 activation*. J. Biol. Chem. 2003; 278(23): 20915–20924.
26. Souza LC, Jesse CR, Gomes de MG, Viana CE, Mattos E, Silva NC i wsp. *Intracerebroventricular administration of streptozotocin as an experimental approach to depression: Evidence for the involvement of proinflammatory cytokines and indoleamine-2,3-Dioxygenase*. Neurotox. Res. 2017; 31(4): 464–477.
27. Raedler TJ. *Inflammatory mechanisms in major depressive disorder*. Curr. Opin. Psychiatry 2011; 24(6): 519–525.
28. Raison CL, Capuron L, Miller AH. *Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression*. Trends Immunol. 2006; 27(1): 24–31.
29. Miller AH, Maletic V, Raison CL. *Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. Biol. Psychiatry 2009; 65(9): 732–741.
30. Chen YC, Lin WW, Chen YJ, Mao WC, Hung YJ. *Antidepressant effects on insulin sensitivity and proinflammatory cytokines in the depressed males*. Mediators Inflamm. 2010; 2010: 573594.
31. Zhang K, Kaufman RJ. *From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response*. Nature 2008; 454(7203): 455–462.
32. Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP i wsp. *Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1*. Science 2000; 287(5453): 664–666.



33. Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. *Autocrine tumor necrosis factor links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 $\alpha$ -mediated NF- $\kappa$ B activation and down-regulation of TRAF2 expression.* Mol. Cell. Biol. 2006; 26(8): 3071–3084.
34. Piotrowska A, Izykowska I, Podhorska-Okołów M, Zabel M, Dziegiel P. *The structure of NF-kappaB family proteins and their role in apoptosis.* Postepy Hig. Med. Dosw. 2008; 62: 64–74.
35. Davis RJ. *Signal transduction by the JNK group of MAP kinases.* Cell 2000; 103(2): 239–252.
36. Rincón M, Davis RJ. *Regulation of the immune response by stress-activated protein kinases.* Immunol. Rev. 2009; 228(1): 212–224.
37. Wang LW, Tu YF, Huang CC, Ho CJ. *JNK signaling is the shared pathway linking neuroinflammation, blood–brain barrier disruption, and oligodendroglial apoptosis in the white matter injury of the immature brain.* J. Neuroinflammation. 2012; 9: 175.
38. Kasuya Y, Umezawa H, Hatano M. *Stress-activated protein kinases in spinal cord injury: Focus on roles of p38.* Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(3): 867.
39. Zhang K, Kaufman RJ. *From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response.* Nature 2008; 454(7203): 455–462.
40. Hasnain SZ. *Endoplasmic reticulum and oxidative stress in immunopathology: Understanding the crosstalk between cellular stress and inflammation.* Clin. Transl. Immunology 2018; 7(7): e1035.
41. Maes M. *Major depression and activation of the inflammatory response system.* Adv. Exp. Med. Biol. 1999; 461: 25–46.
42. Zou W, Feng R, Yang Y. *Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression.* PLoS One 2018; 13(6): e0197267.
43. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpé S, Suy E. *Interleukin-1 beta: A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression?* Am. J. Psychiatry 1993; 150(8): 1189–1193.
44. Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT i wsp. *Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response.* Cell 2006; 124(3): 587–599.
45. Smith JA. *Regulation of cytokine production by the unfolded protein response; Implications for infection and autoimmunity.* Front. Immunol. 2018; 9: 422.
46. Turrens JF. *Mitochondrial formation of reactive oxygen species.* J. Physiol. 2003; 552(Pt 2): 335–344.
47. Talarowska M, Szemraj J, Berk M, Maes M, Galecki P. *Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression.* BMC Psychiatry 2015; 15: 71.
48. Wigner P, Czarny P, Galecki P, Sliwinski T. *Oxidative and nitrosative stress as well as the tryptophan catabolites pathway in depressive disorders.* Psychiatr. Danub. 2017; 29(4): 394–400.
49. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. *A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35(3): 676–692.
50. Yanik M, Erel O, Kati M. *The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression.* Acta Neuropsychiatr. 2004; 16(4): 200–203.
51. Gandhi S, Abramov AY. *Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration.* Oxid. Med. Cell. Longev. 2012; 2012; article ID: 428010.
52. Gong Y, Chai Y, Ding JH, Sun XL, Hu G. *Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain.* Neurosci. Lett. 2011; 488(1): 76–80.

53. Kimura M, Yamamoto T, Zhang J, Itoh K, Kyo M, Kamiya T i wsp. *Molecular basis distinguishing the DNA binding profile of Nrf2-Maf heterodimer from that of Maf homodimer*. J. Biol. Chem. 2007; 282: 33681–33690.
54. Zhu H, Jia Z, Zhang L, Yamamoto M, Misra HP, Trush MA i wsp. *Antioxidants and phase 2 enzymes in macrophages: Regulation by Nrf2 signaling and protection against oxidative and electrophilic stress*. Exp. Biol. Med. (Maywood) 2008; 233(4): 463–474.
55. Hintze KJ, Wald KA, Zeng H, Jeffery EH, Finley J.W. *Thioredoxin reductase in human hepatoma cells is transcriptionally regulated by sulforaphane and other electrophiles via an antioxidant response element*. J. Nutr. 2003; 133(9): 2721–2727.
56. Pietsch EC, Chan JY, Torti FM, Torti SV. *Nrf2 mediates the induction of ferritin H in response to xenobiotics and cancer chemopreventive dithiolethiones*. J. Biol. Chem. 2003; 278(4): 2361–2369.
57. Niture SK, Jaiswal AK. *Nrf2 protein up-regulates antiapoptotic protein Bcl-2 and prevents cellular apoptosis*. J. Biol. Chem. 2012; 287(13): 9873–9886.
58. Lee S, Hur EG, Ryoo IG, Jung KA, Kwak J, Kwak MK. *Involvement of the Nrf2-proteasome pathway in the endoplasmic reticulum stress response in pancreatic  $\beta$ -cells*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012; 264(3): 431–438.
59. Kanzaki H, Shinohara F, Kajiyama M, Kodama T. *The Keap1/Nrf2 protein axis plays a role in osteoclast differentiation by regulating intracellular reactive oxygen species signaling*. J. Biol. Chem. 2013; 288(32): 23009–23020.
60. Martín-de-Saavedra MD, Budni J, Cunha MP, Gómez-Rangel V, Lorrio S, Del Barrio L i wsp. *Nrf2 participates in depressive disorders through an anti-inflammatory mechanism*. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(10): 2010–2022.

Adres: Mateusz Kowalczyk  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159  
e-mail: mateuszjerzykowalczyk@gmail.com

Otrzymano: 15.10.2018  
Zrecenzowano: 7.02.2019  
Otrzymano po poprawie: 29.03.2019  
Przyjęto do druku: 2.05.2019