

Szorongás és depresszió – a vér-agy gát integritásának szerepe

GÁL ZSÓFIA¹, ROBIN J. HUSE¹, GONDA XÉNIA^{2,3,4}, SAHEL KUMAR¹, JUHÁSZ GABRIELLA^{1,3,5,6},
BAGDY GYÖRGY^{1,3,4} ÉS PETSCHNER PÉTER^{1,3,4}

¹ Gyógyszerhatástani Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest

² Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

³ MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Budapest

⁴ NAP-2-SE Új Antidepresszív Gyógyszercélpont Kutatócsoport, Nemzeti Agykutatási Program, Semmelweis Egyetem, Budapest

⁵ SE-NAP 2 Genetikai Agyi Képző Migrén Kutató Csoport, Nemzeti Agykutatási Program, Semmelweis Egyetem, Budapest

⁶ Neuroscience and Psychiatry Unit, The University of Manchester, Manchester (United Kingdom) and Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester (United Kingdom)

A mentális betegségek között a szorongásos zavarok, gyakoriságukat tekintve a második kategóriát képviselik. A WHO 2017-es felmérése alapján globálisan 264 millióan szenvednek különböző fajtáitól. A szorongásos zavarok megjelenése sokszor más pszichés betegségek kialakulásának valószínűségét is megnövelheti, mint például a depresszióé, mely 300 millió érintettel világszerte az első helyen áll a mentális betegségek gyakoriságának listáján. Bár a fent említett két betegség világszerte elterjedt, a megjelenésük pontos élettani okát, valamint kapcsolatuk mikéntjét, nem ismerjük. Ahhoz azonban, hogy a megfelelő kezelést lehessen alkalmazni fontos megismernünk a kialakulásukban közrejátszó fiziológiai hátteret. Az anxiolitikumok és antidepresszánsok alkalmazása nem mindig hatásos és biztonságos, ami mögött ezen mentális zavarok olyan altípusai állhatnak, melyek különböző etiológiával jönnek létre. A gyógyszerek alkalmazásánál ugyanúgy gondot jelenthet a szorongásos zavarok és a depresszió fenotípusos átfedése is. Komorbiditásukat számos kutatás alátámasztotta, kapcsolatuk mibenléte azonban még nem tisztázott pontosan. Különböző kutatások eredményei alapján a depresszió és a szorongásos zavarok kialakulásában a vér-agy gát fehérjei is fontos szerepet játszanak. Összefoglalónkban ennek a kapcsolatnak az aktuális irodalmi hátterét tekintjük át.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2019; 21(1): 19–25*)

Kulcsszavak: depresszió, szorongás, vér-agy gát, Claudin-5, MDR1

BEVEZETÉS

A WHO 2017-es felmérése alapján a depresszív- és szorongásos zavarok világszerte az első helyen állnak a mentális betegségek gyakoriságának listáján. Fennállásuk lehet hosszabb vagy rövidebb idejű, súlyosságuk mértéke is egyénenként változhat. A depresszió tünetei között többek között az anhedónia (korábbi dolgok, cselekvések iránti érdeklődés elvesztése), a rossz vagy levert hangulat, a fáradékonyság, valamint az érdeklődés beszűkülése szerepel, míg a generalizált szorongás szimptomái közé inkább a meghatározhatatlan ok miatti idegesség, az állandósult félelmek, illetve a visszatérő fenyegető vagy kényszeres gondolatok tartoznak. Fenotípusos megjelenésükben közös lehet a lehangolt

lelkiállapot, valamint a kilátástalanság érzete. Kiváltó okaik még ismeretlenek, valószínűsíthető, hogy genetikai és környezeti faktorok együttesen alakítják ki a jellemző tünetegyütteseket (Gonda et al. 2019).

Az utóbbi harminc évben egyre több tanulmány támasztja alá a major depresszió gyulladáshoz való kapcsolatát (Pfau et al. 2018). Fiziológiás körülmények között a központi idegrendszer a saját immun-rendszerének a felügyelete alatt áll, különböző folyamatok, betegségek megjelenésének hatására azonban a perifériás immunrendszer molekulái is bejuthatnak a központi idegrendszer területére (Ransohoff & Engelhardt 2012). A perifériával ellentétben, a központi idegrendszerben a gyulladáshoz vezető faktorok vannak túlsúlyban, ugyanis egy lehetséges gyulladás,

és a következtében hátramaradó sejttermelék, hegszövet rengeteg kárt okozhat az idegrendszer normális működésében (Kohler et al. 2016). Major depresszió esetén azonban nemcsak a vérben, hanem az agygerincvelői folyadékban is emelkedett mennyiségben mutathatók ki a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek és szolubilis receptoraik (Miller et al. 2009). Tekintve, hogy az idegrendszeri határfelületen csak ellenőrzött módon juthatnak át ezek a molekulák, valószínűsíthető, hogy a vér-agy gátnak nem elhanyagolható szerepe van a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokkal kísért depresszió megjelenésében. Egyes szorongásos zavarok kapcsán szintén felmerült a vér-agy gát permeabilitásának növekedése, mely akár a két mentális betegség komorbiditására is magyarázattal szolgálhat (Mayerhofer et al. 2017; Hindle et al. 2017). Annak ellenére, hogy a depresszió és a szorongás fenotípusos átfedése régóta ismert, pontos kapcsolatukra biológiai magyarázatot még nem sikerült találni.

A TIGHT JUNCTION KAPCSOLATOK LEHETSÉGES SZEREPE A SZORONGÁS ÉS A DEPRESSZIÓ KIALAKULÁSÁBAN

A vér-agy gát feladata a keringési-rendszer és a központi idegrendszer közötti anyagtranszport ellenőrzése, modulálása. Ennek a neurovaszkuláris egységnek a kialakításában az erek endotélsejtjei, a neuronok, az asztrociták, a mikroglia-sejtek valamint a periciták vesznek részt (Daneman & Prat 2015). A megfelelő kapcsolóstruktúra kialakításához a sejtmembránban található fehérjék extracelluláris részeikkel egymáshoz kapcsolódva a sejtek közti rést teljesen elzárják, korlátozva ezzel a paracelluláris anyagtranszportot (Greene & Campbell 2016). A központi idegrendszer szempontjából rendkívül fontos a vér-agy gát megfelelő működése, hiszen a jelentős energiát igénylő idegsejtek táplálásához, növekedéséhez, szinaptikus kapcsolataik fenntartásához nélkülözhetetlen molekulákat specifikusan és szelektíven kell átengedni. A vér-agy gát részt vesz a perifériás immunrendszer sejtjeinek és molekuláinak távoztartásában, valamint szerepet játszik a szervezeten kívülről érkező anyagok bejutásának megakadályozásában is. A keringési rendszerből, illetve a perifériáról származó makromolekulákat a vér-agy gát kialakításában résztvevő endotélsejtek közötti *tight junction* kapcsolatok izolálják az agyszövetétől (Hindle et al. 2017). A szoros kapcsolatok (*tight junction*) kialakításában részt vevő transzmembrán fehérjéket három fő csoportra oszthatjuk: ezek az okkludinok, kladudinok és a JAM-fehérjék (*junctional adhesion molecules*) (Almutairi et al. 2016; Daneman &

Prat 2015). Egyik fő komponensük a Claudin-5 fehérje, melynek mennyisége meghatározó a vér-agy gát struktúráját illetően: a membránban elfoglalt fehérjék számának csökkenésével a határfelület átjárhatóbbá válik nagyobb molekulák számára is (Menard et al. 2017). A humán Claudin-5, a kutatásokban használt rágcsálók azonos nevű fehérjéjével homológ, így modell állatok tanulmányozásával az emberi vér-agy gát működésére vonatkozóan releváns információkat nyerhetünk. A határfelület integritásának csökkenése olyan molekulák nagy mennyiségben való megjelenését okozhatja, amik fiziológiás körülmények között nem, vagy csak nagyon kis koncentrációban vannak jelen a központi idegrendszer területén. Erre utal az a kutatási eredmény is, melyben major depressziós betegeket vizsgálva az agygerincvelői folyadékból megnövekedett koncentrációban mutatták ki az interleukin-6 (IL-6) molekulát (Lindqvist et al. 2013). Ez a jelzőmolekula a gyulladást mediáló citokinek közé tartozik, mely normális körülmények között csak kis mennyiségben juthat át a vér-agy gáton (Menard et al. 2017). A depresszióban betöltött szerepét alátámasztja az a kutatás is, melyben gének és különböző környezeti faktorok kölcsönhatását vizsgálták: eredményeik alapján az IL-6 genetikai polimorfizmusa stresszfüggően növeli a depresszió kialakulásának kockázatát (Kovacs et al. 2016a). Ex vivo körülmények között az IL-6 molekula csökkenti a Claudin-5 mRNS koncentrációját, így részt vehet a vér-agy gát integritásának megbontásában is (Cohen et al. 2013). A fenti eredmények alapján felmerül a kérdés, hogy milyen folyamatok indukálhatják ezt a fajta interakciót a citokin komponensek és a vér-agy gát fehérjéi, különösen az egyik fő alkotóelemként számon tartott Claudin-5 között.

Egy humán szorongást modellező kísérlet során a vér-agy gát permeabilitásnövekedésének mikéntjére és következményeire keresték a választ (Menard et al. 2017). A kutatók krónikus stressznek kitett egerek Claudin-5 expresszióját tanulmányozva derítették fényt arra, hogy stressz-fogékony állatokban a fehérje mennyisége jelentős mértékben csökkent a kontroll, illetve a stresszel szembeni ellenállóképességet mutató egyedekéhez képest. A csökkenés mértékét a kognícióval és az érzelmekkel kapcsolatba hozott agyterületeken (*nucleus accumbens*, *hippocampus*) vizsgálták. A kísérlet során az arra érzékeny egerek esetében a Claudin-5 fehérje csökkenését depresszió-szerű tünetek megjelenése kísérte, melyeket krónikus imipramin kezelés normalizálni tudott. Azt, hogy emberekben is hasonló folyamatok játszódhatnak le, humán posztmortem vizsgálatok segítségével bizonyították: szignifikánsan kevesebb Claudin-5 mRNS-t mutattak

ki antidepresszánt nem szedő major depressziósok agyában, mint azoknál, akik valamilyen gyógyszeres kezelésben részesültek (Menard et al. 2017). A kutatás vezetői ezt az interleukin-6 központi idegrendszerbe való bejutásával magyarázták, melyet a vér-agy gátat alkotó Claudin-5 koncentrációjának csökkenése tehet lehetővé. Szakirodalmi adatok alapján számos más citokin is szerepet játszhat ebben a folyamatban, mint például a tumor nekrozis faktor α (TNF- α) vagy más interleukin molekulák (IL-1, IL-4) is (Martin-Subero et al. 2016; Wachholz et al. 2017). Az IL-1 citokin β alegységének egy nukleotid polimorfizmusait vizsgáló kutatás eredményei alapján akár a gyermekkorban átélt negatív események is részt vehetnek a felnőttkorban kialakuló szorongásos és depressziós tünetek megjelenésében (Kovacs et al. 2016b). Ebben az esetben valószínűsíthetően már a központi idegrendszer területére való bejutás előtti szabályozó mechanizmusok is részt vesznek a fenotípusok kialakításában, valamint a polimorfizmus megléte is eredményezheti a vér-agy gát permeabilitásának növekedését. A citokin molekulák és a *tight junction* kapcsolatok fehérjéinek interakciója kapcsán kiváltott depresszió-szerű tünetek ok-okozati viszonya még tisztázatlan, azonban a szolubilis immunfaktorok által indukált vér-agy gát átteresztőképeség növekedést más kísérletek is alátámasztják (Barmeyer et al. 2017). A szorongást már korábban is kapcsolatba hozták a vér-agy gát permeabilitásnövekedéssel, azonban – az eddig elvégzett kísérletekben – önmagában a krónikus stressznek való kitettség nem okozott ilyenfajta fiziológiai változásokat (Roszkowski & Bohacek 2016). Valószínűsíthető, hogy a vér-agy gát struktúrájában csak abban az esetben történik változás krónikus szorongás hatására, ha az egyén genetikailag vagy fiziológiásan fogékony rá. Ennek figyelembevételével a stressz hatására bekövetkező Claudin-5 mennyiségének csökkenését a fehérje két izoformájával is magyarázhatjuk. A Claudin-5 génjének ugyanis létezik egy – az emberi populációban is – elterjedt egy nukleotid polimorfizmusa, melynek A alléja egy STOP kodont eredményez, G alléja, ugyanazon a helyen pedig egy glutamint kódol. A humán populációban a gén két variációja körülbelül azonos mértékben fordul elő (A allél: 49,68%; G allél: 50,32%), valamint mindkét géntermék az endotélsejtek membránjába beépülni képes Claudin-5 molekulát eredményez (Cornely et al. 2017). A CLDN5 gén – melynek terméke a Claudin-5 fehérje – egy nukleotid polimorfizmusát vizsgáló kutatók feltételezése szerint a G allél, mely egy hosszabb, membránba be nem épülő fehérjét is eredményezhetne, csak patológiás elváltozások hatására nyilvánul meg a fenotípus szintjén

(Cornely et al. 2017). Ez történhet tartósan fennálló mentális betegségek, például depresszió esetén is. Hasonló változást indukálhat akár a krónikus stressz és szorongás is, melynek során hosszabb, sejtmembránba beépülni nem képes Claudin-5 izoformák is megjelenhetnek, lassítva ezzel a sejtmembrán és a szoros kapcsolatok turnover mechanizmusát, áteresztőbbé téve a vér-agy gátat. Ilyen körülmények között a periférián képződött citokinek is könnyebben bekerülhetnek a központi idegrendszer területére.

A depresszióval és a szorongással kapcsolatba hozott szolubilis molekulák közé tartoznak egyes növekedési faktorok is (Caviedes et al. 2017). Pszichogenetikai asszociációs vizsgálatok alapján ugyanis a szorongásos zavarok a glia-eredetű növekedési faktor (GDNF) génjének egyes polimorfizmusaival mutatnak összefüggést (Kotyuk et al. 2013). Egy másik kutatásban major depresszióban szenvedőknél GDNF koncentráció-csökkenést mutattak ki (de Azevedo Cardoso et al. 2014). A GDNF koncentrációjának csökkenése akár a szorongás kapcsán vizsgált polimorfizmusokkal is összefüggésben állhat, ehhez azonban további vizsgálatok elvégzése szükséges. A gliasejtek által termelt GDNF fontos faktor a dopaminerg- és a motoneuronok számára, valamint a Claudin-5 expressziójának növelésével a vér-agy gát megfelelő működésének fenntartásában is szerepet játszik (Shimizu et al. 2012). Mennyiségének csökkenése így lehetőséget nyújthat a perifériás keringési rendszerben megjelenő citokinek központi idegrendszeren belüli akkumulációjához.

AZ ABC-TRANSPORTEREK JELENŐSÉGE

A vér-agy gátban jelen lévő szoros kapcsolatok hozzájárulnak ahhoz, hogy a perifériáról származó nagy molekulák ne kerüljenek kapcsolatba az agy szövetével, ennek ellenére számos kis lipofil molekula képes átdiffundálni a sejtmembránon. Ezek, és más toxikus anyagok eltávolításáért felelnek az ATP-kötő kazetta transporterek (ABC-transporterek) szupercsaládjának tagjai, melyek szintén szerves részét képezik a központi idegrendszer és a keringési rendszer közötti határfelületnek (Hartz & Bauer 2011). A vér-agy gátat alkotó sejtek membránjában található transporterek ATP-hidrolízisból energiát nyerve pumpálják ki a sejtek, valamint központi idegrendszer számára toxikus anyagokat. Közéjük tartozik a P-glikoprotein (más néven MDR1) is, mely a központi idegrendszeren kívül a májban, a vesében és a vékonybélben is megtalálható, legnagyobb koncentrációját a mellékvesében éri el (Hartz & Bauer 2011). Az MDR1 transporter való-

színűleg szerepet játszik az agyi aldosteronszint szabályozásában, ugyanis gátlásának hatására a központi idegrendszeren belüli aldosteronszint nő (Hindle et al. 2017). A mellékvesekéregben termelődő aldosteron fontos szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában, valamint a nátrium-kálium egyensúly megfelelő fenn tartásában is. Az aldosteron egyik központi idegrendszerbeli receptora a mineralokortikoid-receptor (MR), melynek szubsztrátja, az aldosteronon kívül a kortizol is (Murck et al. 2014). A mineralokortikoid-receptorok a nukleáris receptorok családjába tartoznak, ezáltal fontos szerepük van különböző gének átíródásának szabályozásában (de Kloet et al. 2016). A P-glikoproteinek gátlásakor, az aldosteronszint emelkedésével kísérve szorongásos tünetek megjelenése is tapasztalható, ami szintén a vér-agy gát jelentős szerepét támasztja alá egyes mentális betegségek kialakulása kapcsán (Hindle et al. 2017). Feltételezhető tehát, hogy a csökkent efflux következtében megjelenő magasabb aldosteron szint a felelős, legalább bizonyos esetekben, egyes mentális betegségek megjelenéséért. A generalizált szorongás során alkalmazott egyik antidepresszáns hatóanyag, az imipramin hatására a hippokampális mineralokortikoid-receptorok száma nő, melyek aldosteronnal kapcsolódva egy *feedback* mechanizmuson keresztül a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese-tengely (HPA-tengely) aktivitását csökkentik, megszüntetve ezzel a szorongásos tüneteket (Murck et al. 2014). MDR1 *knock-out* egereken végzett kutatások is alátámasztják a központi idegrendszeren belüli aldosteronszint növekedéssel kísért szorongásos fenotípus megjelenését, mely eredmény szintén a vér-agy gát központi szerepére irányítja a figyelmet egyes mentális betegségekkel kapcsolatban (Hindle et al. 2017). Figyelembe véve az aldosteron HPA-tengellyel való kapcsolatát, a hormon valószínűsíthetően szerepet játszik a szorongásos tünetek modulálásában is, a pontos mechanizmus azonban még ismeretlen. A HPA-tengely működésének zavara, az eddigi kutatási eredmények alapján, a tartósan fennálló szorongás tüneteinek megjelenésében is szerepet játszik. A stressz-reakció során a mellékvesevelőből felszabaduló adrenalin plazmakoncentráció növekedésének hatására egy hormonális kaszkád-mechanizmus indul meg, mely során a hipotalamo-hipofízis rendszer hatására kortizol szabadul fel a mellékvesekéregből (Juruena et al. 2018). A glükokortikoidok közé tartozó kortizol, a HPA-tengely által közvetített *feedback* mechanizmuson keresztül többek között szerepet játszik a stressz megszüntetésében is. Habár az aldosteron szorongást kiváltó hatását a mineralokortikoid-receptorokhoz való kapcsolódása

megszünteti, krónikus stressz és szorongás esetén a kortizol glükokortikoid-receptorhoz (GR) való kötődésének tulajdonítanak nagyobb jelentőséget (Juruena et al. 2018). A HPA-tengely szerepét már a major depresszióval kapcsolatban is megállapították, túlzott kortizol-termelés hatására ugyanis depresszió-szerű tünetek is megjelenhetnek (Ancelin et al. 2017; Muller et al. 2003). A kortizol központi idegrendszerbe való bejutását szintén az MDR1 transzporterek szabályozzák, így ezek sejtmembránbeli koncentrációjának csökkenése depresszív fenotípus megjelenésével járhat. Az MDR1 transzporterek mennyiségét a depresszió megjelenése kapcsán tanulmányozott különböző gyulladást mediáló faktorok is csökkenthetik, szintén megbontva ezzel a vér-agy gát integritását (von Wedel-Parlow et al. 2009).

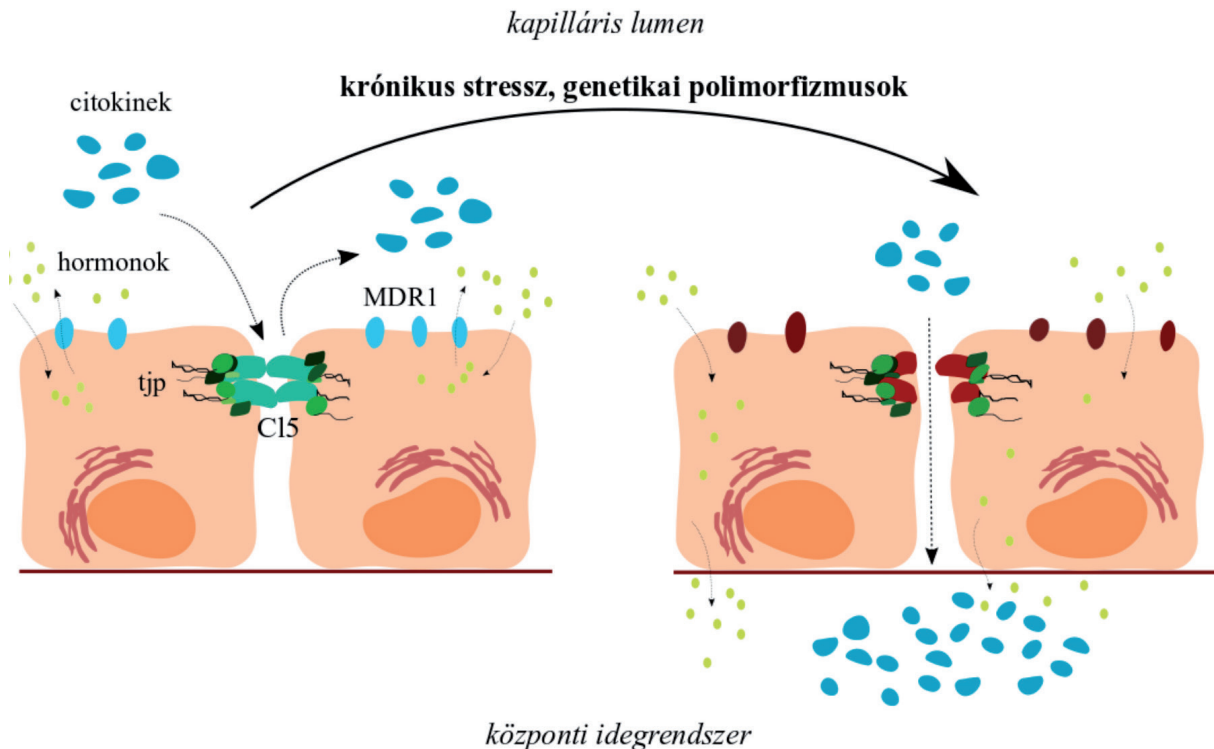
Figyelembe véve, hogy az MDR1 transzporterek jelentős szerepet játszanak a stresszben résztvevő hormonok vér-agy gáton való átjuttatásában, számos kutatás született a transzporter polimorfizmusainak vizsgálatát illetően (Muller et al. 2003). A génekben található egy nukleotid polimorfizmusok jelentősen befolyásolhatják az expresszálandó fehérje tulajdonságait, membránba épülőknél funkciójuk helyének elfoglalását is megakadályozhatják. Gén-környezet interakciót vizsgáló elemzések, valamint ezek metaanalízise alapján a génen belüli polimorfizmusok az antidepresszánsok hatásának kialakításában is szerepet játszhatnak (Breitenstein et al. 2015).

Az ABC-transzporterek vizsgálata a depresszió és a szorongás megfelelő kezelésének kialakításához szintén elengedhetetlen. A jelenleg forgalmazott antidepresszáns készítmények 30-50%-ban hatástalannak bizonyulnak, aminek oka lehet – a még nem ismert etiológián kívül – az ABC-transzporterek túlzott működése is (Pfau et al. 2018). A vér-agy gátban és más idegrendszeri határfelszíneken található ABC-transzporterekkel végzett további kutatások így a szorongás és a depresszió kórélettanának megismerésén kívül az alkalmazott hatóanyagok megfelelő használatához is nélkülözhetetlenek.

KONKLÚZIÓ

Összességében – korábbi kutatások alapján - a vér-agy gátnak, és ezen belül az MDR1-MR-GR kapcsolatnak, illetve a Claudin-5 és a perifériáról származó citokinek (IL-1, IL-6) kölcsönhatásnak jelentős szerepe lehet a depresszió és a szorongásos zavarok kialakításában, különösen stresszhatásokat követően (1. ábra). Akár komorbiditásuk okát is kereshetjük az idegrendszeri határfelszínek vizsgálatával. Ezen túlmenően a vér-

1. ábra Krónikus stressz és szorongás hatására bekövetkező változások a vér-agy gátban



Fiziológiás körülmények között a vér-agy gát alkotásában résztvevő endotél sejtek közötti paracelluláris útvonal átjárhatatlan a perifériáról érkező molekulák számára. Ez a sejtmembránban található *tight junction* fehérjék (bal oldalon zölddel jelölve) által létrehozott szoros kapcsolatoknak köszönhető. Ezek egyik alkotóeleme a Claudin-5 fehérje, melynek sejtmembránbeli koncentrációja krónikus stressz vagy szorongás és egyes genetikai polimorfizmusok esetében lecsökken, így a perifériáról érkező molekulák (pl.: citokinek) számára is átjárhatóbbá válik (az ábra jobb oldalán pirossal jelölve). Krónikus szorongás és egyes polimorfizmusok hatásának következtében az endotél sejtek apikális oldalán található MDR1 receptorok (bal oldalon kékkel jelölve) működésében is zavar keletkezhet (az ábra jobb oldalán pirossal jelölve), így – a fiziológiás körülmények között – a perifériáról érkező hormonokat nem távolítják el megfelelő mértékben a sejtekből. Ennek során koncentrációjuk megnőhet a központi idegrendszer területén, depresszió szerű tüneteket okozva.

Rövidítések: MDR1 – P-glikoprotein (ABC-transzporter), tjp – tight junction fehérjék, Cl5 – Claudin-5 fehérje

agy gát patológiás működésének megértése jelentősen hozzájárulhat az alkalmazott hatóanyagok pontos hatásmechanizmusának felderítéséhez is, valamint bizonyos kezelésekre jobban reagáló betegcsoportok azonosításához. További kutatások – a pontos biológiai folyamatok megismerése által – pedig akár új, a határfelzárkó integritásának visszaállítását célzó hatóanyagok kifejlesztéséhez is hozzájárulhatnak.

Kutató Csoport, Nemzeti Agykutatási Program, Semmelweis Egyetem (2017-1.2.1-NKP-2017-00002; KTIA_NAP_13-2015-0001) támogatta. Gonda Xénia a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4-SE-33 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásában részesül.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Petschner Péter
Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
E-mail: petschner.peter@pharma.semmelweis-univ.hu

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: A fenti munkát a NAP-2-SE Új Antidepresszív Gyógyszercélpont Kutatócsoport, Nemzeti Agykutatási Program, Semmelweis Egyetem (2017-1.2.1-NKP-2017-00002; KTIA_13_NAPA-II/14; KTIA_NAP_13-1-2013-0001); az MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem; és a SE-NAP 2 Genetikai Agyi Képző Migrén

IRODALOM

- Almutairi MM, Gong C, Xu YG, Chang Y, Shi H (2016) Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cell Mol Life Sci* 73 (1):57-77

2. Ancelin ML, Scali J, Norton J, Ritchie K, Dupuy AM, Chaudieu I, Ryan J (2017) Heterogeneity in HPA axis dysregulation and serotonergic vulnerability to depression. *Psychoneuroendocrinology* 77:90-94
3. Barmeyer C, Erko I, Awad K, Fromm A, Bojarski C, Meissner S, Loddenkemper C, Kerick M, Siegmund B, Fromm M, Schweiger MR, Schulzke JD (2017) Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytokine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *J Gastroenterol* 52 (10):1090-1100
4. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D (2015) ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168B (4):274-283
5. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U (2017) BDNF/NF-kappaB Signaling in the Neurobiology of Depression. *Curr Pharm Des* 23 (21):3154-3163
6. Cohen SS, Min M, Cummings EE, Chen X, Sadowska GB, Sharma S, Stonestreet BS (2013) Effects of interleukin-6 on the expression of tight junction proteins in isolated cerebral microvessels from yearling and adult sheep. *Neuroimmunomodulation* 20 (5):264-273
7. Cornely RM, Schlingmann B, Shepherd WS, Chandler JD, Neujahr DC, Koval M (2017) Two common human CLDN5 alleles encode different open reading frames but produce one protein isoform. *Ann N Y Acad Sci* 1397 (1):119-129
8. Daneman R, Prat A (2015) The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7 (1):a020412
9. de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, Wiener CD, Marques MB, Fucolo Bde A, Pinheiro RT, de Souza LD, da Silva RA, Jansen K, Oses JP (2014) Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression. *Neurochem Res* 39 (8):1571-1578
10. de Kloet ER, Otte C, Kumsta R, Kok L, Hillegers MH, Haselmann H, Kliegel D, Joels M (2016) Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. *J Neuroendocrinol* 28 (8)
11. Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, Edes A, Antal P, Juhasz G, Bagdy G (2019) Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther* 194:22-43
12. Greene C, Campbell M (2016) Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules. *Tissue Barriers* 4 (1):e1138017
13. Hartz AM, Bauer B (2011) ABC transporters in the CNS – an inventory. *Curr Pharm Biotechnol* 12 (4):656-673
14. Hindle SJ, Munji RN, Dolgih E, Gaskins G, Orng S, Ishimoto H, Soung A, DeSalvo M, Kitamoto T, Keiser MJ, Jacobson MP, Daneman R, Bainton RJ (2017) Evolutionarily Conserved Roles for Blood-Brain Barrier Xenobiotic Transporters in Endogenous Steroid Partitioning and Behavior. *Cell Rep* 21 (5):1304-1316
15. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH (2018) Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 233:45-67
16. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME (2016) Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol* 14 (7):732-742
17. Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A (2013) Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) as a novel candidate gene of anxiety. *PLoS One* 8 (12):e80613
18. Kovacs D, Eszlari N, Petschner P, Pap D, Vas S, Kovacs P, Gonda X, Juhasz G (2016a) Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes. *J Neural Transm (Vienna)* 123 (5):541-548
19. Kovacs D, Eszlari N, Petschner P, Pap D, Vas S, Kovacs P, Gonda X, Juhasz G, Bagdy G (2016b) Effects of IL1B single nucleotide polymorphisms on depressive and anxiety symptoms are determined by severity and type of life stress. *Brain Behav Immun* 56:96-104
20. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, Hansson O (2013) Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 33:183-189
21. Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M (2016) Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways. *CNS Spectr* 21 (2):184-198
22. Mayerhofer R, Frohlich EE, Reichmann F, Farzi A, Kogelnik N, Frohlich E, Sattler W, Holzer P (2017) Diverse action of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide on neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and anxiety in mice. *Brain Behav Immun* 60:174-187
23. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, Takahashi A, Flanigan ME, Aleyasin H, LeClair KB, Janssen WG, Labonte B, Parise EM, Lorsch ZS, Golden SA, Heshmati M, Tamminga C, Turecki G, Campbell M, Fayad ZA, Tang CY, Merad M, Russo SJ (2017) Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci* 20 (12):1752-1760
24. Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65 (9):732-741
25. Muller MB, Keck ME, Binder EB, Kresse AE, Hagemeyer TP, Landgraf R, Holsboer F, Uhr M (2003) ABCB1 (MDR1)-type P-glycoproteins at the blood-brain barrier modulate the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: implications for affective disorder. *Neuropsychopharmacology* 28 (11):1991-1999
26. Murck H, Buttner M, Kircher T, Konrad C (2014) Genetic, molecular and clinical determinants for the involvement of aldosterone and its receptors in major depression. *Nephron Physiol* 128 (1-2):17-25
27. Pfau ML, Menard C, Russo SJ (2018) Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 58:411-428
28. Ransohoff RM, Engelhardt B (2012) The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 12 (9):623-635
29. Roszkowski M, Bohacek J (2016) Stress does not increase blood-brain barrier permeability in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 36 (7):1304-1315
30. Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, Kanda T (2012) Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier. *Neurochem Res* 37 (2):401-409
31. von Wedel-Parlow M, Wolte P, Galla HJ (2009) Regulation of major efflux transporters under inflammatory conditions at the blood-brain barrier in vitro. *J Neurochem* 111 (1):111-118
32. Wachholz S, Knorr A, Mengert L, Plumper J, Sommer R, Juckel G, Friebe A (2017) Interleukin-4 is a participant in the regulation of depressive-like behavior. *Behav Brain Res* 326:165-172

Anxiety and depression – the role of blood-brain barrier integrity

Among mental illnesses, anxiety disorders represent the second most frequent disorder. According to WHO Survey 2017, 264 million people suffer from their different types globally. The emergence of anxiety disorders can often increase the likelihood of developing other psychiatric illnesses such as depression, which is the most common mental illness with 300 million people affected worldwide. Although the two diseases mentioned above are widespread throughout the world, the exact physiological causes of their development and the way they are connected are not well understood. However, in order to be able to use right treatment it would be important to know the physiological background in their development. The use of anxiolytics and antidepressants is not always effective and safe, which may be due to the subtypes of these mental disorders with different etiologies. Identifying the right therapeutic strategies could be also challenging because of the phenotypic overlap between anxiety disorders and depression. Their comorbidity has been confirmed by many studies, but their exact physiological relationship is still unclear. Previous studies suggested that blood-brain barrier proteins play an important role in the development of depression and anxiety disorders and might partially explain their comorbidities. In our summary we review the current literature related to this topic.

Keywords: depression, anxiety, blood-brain barrier, Claudin-5, MDR1