

Lithium treatment and stress response in bipolar disorder

Leczenie litem a odpowiedź stresowa w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Ewa Ferensztajn-Rochowiak¹, Aleksandra Szczepankiewicz², Janusz Rybakowski¹

¹ Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences; Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Laboratory of Molecular and Cell Biology, Department of Pediatric Pulmonology, Allergy and Clinical Immunology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych, Klinika Pneumologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ABSTRACT

Objectives. This article aims to present the mechanisms of stress response in bipolar affective disorder (BPAD), in the context of the efficacy of lithium treatment. The biological concept of stress by Hans Selye is presented, including environmental stressors in the pathogenesis of

BPAD. Genetic, epigenetic, and psychological factors are discussed in accordance with the predisposition-stress model. The relationship between the genetic and molecular basis of BPAD and the prophylactic efficacy of lithium are presented, including the negative influence of psychosocial stressors.

Literature review. The literature review was carried out in terms of the genetic basis of bipolar disorder in the context of the stress response, taking into account research on the glucocorticoid receptor (GR) gene and circadian clock genes, as well as on epigenetic mechanisms, i.e. DNA and histone methylation processes. The over 40-year history of research on psychosocial stress in the pathogenesis and the course of BPAD is presented, including a factor of early childhood trauma. The research on the influence of lithium on the biological components of the stress response (i.e. the GSK-3 enzyme, Bcl protein or glutamate concentrations) and the factors of the effectiveness of prophylactic lithium treatment were discussed.

Conclusions. In the pathogenesis of bipolar disorder, genetic and environmental factors interact with each other according to the predisposition-stress model. Psychosocial stress factors, such as early childhood trauma or insufficient social support, significantly reduce the long-term effectiveness of lithium prophylaxis. The most important genetic and molecular components mediating the stress response to lithium prophylactic efficacy concern the polymorphisms of the GR receptor – *NR3C1* and the *FKBP5* genes.



Received: 13.02.2022
Accepted: 15.02.2022

KEYWORDS

- bipolar disorder
- stress
- lithium
- childhood trauma
- glucocorticoid receptor
- FKBP1 gene

SŁOWA KLUCZOWE:

- choroba afektywna dwubiegunowa
- stres
- lit
- trauma wczesno-dziecięca
- receptor glukokortykosteroidowy
- gen FKBP1

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Dr hab. n. med. Ewa Ferensztajn-Rochowiak
Poznan University of Medical Sciences
Department of Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60-572, Poznań, Poland
email: ferensztajnewa@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. Celem artykułu jest przedstawienie mechanizmów reakcji stresowej w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) w kontekście skuteczności leczenia litem. Omówiono biologiczną koncepcję stresu Hansa Selyego, z uwzględnieniem stresorów środowiskowych w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej. Omówiono czynniki genetyczne, epigenetyczne oraz psychologiczne, zgodnie z modelem predyspozycja-stres. Przedstawiono związki między podłożem genetyczno-molekularnym ChAD a skutecznością profilaktyczną litu oraz wpływ stresorów psychospołecznych obniżających tę skuteczność.

Przegląd piśmiennictwa. Dokonano przeglądu piśmiennictwa pod kątem podłoża genetycznego choroby afektywnej dwubiegunowej w kontekście reakcji stresowej, z uwzględnieniem badań nad genem receptora glukokortykostteroidowego (GR) oraz genami zegarowymi (*circadian clock genes*), a także nad mechanizmami

epigenetycznymi, tj. procesami metylacji DNA i histonów. Przedstawiono ponad 40-letnią historię badań nad stresem psychospołecznym w patogenezie i przebiegu ChAD, z uwzględnieniem zagadnienia traumy wczesnodziecięcej. Omówiono badania nad wpływem litu na biologiczne komponenty reakcji stresowej (tj. enzym GSK-3, białko Bcl czy stężenia glutaminianu) oraz nad czynnikami skuteczności leczenia profilaktycznego litem.

Wnioski. W patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej odgrywają rolę czynniki genetyczne i środowiskowe pozostające ze sobą w interakcji zgodnie z modelem predyspozycja-stres. Psychospołeczne czynniki stresowe, takie jak trauma wczesnodziecięca czy niedostateczne wsparcie społeczne, istotnie obniżają długoterminową skuteczność leczenia profilaktycznego litem. Najistotniejsze genetyczno-molekularne komponenty pośredniczące między reakcją stresową a skutecznością profilaktyczną litu dotyczą polimorfizmów genu receptora GR – NR3C1 oraz genu FKBP5.

Introduction

The pathogenesis of bipolar affective disorder (BPAD) can be described in terms of the notions as allostasis and allostatic load (Ferensztajn and Rybakowski, 2012). This concept presupposes the existence of so-called mediators of allostasis, which ensure maintaining a state of equilibrium in the body by influencing, among other things, the functioning of the central nervous system, including mechanisms of synaptic plasticity. In episodes of disease or during prolonged exposure to pathogenic factors, altered functioning of mediators of allostasis leads to a state of allostatic load (AL), i.e. multisystemic adverse changes in the body. Mediators of allostasis include the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the autonomic nervous system, and the immune system and their products, which in the AL state reflect chronically elevated levels of cortisol and proinflammatory cytokines, increased oxidative stress, accelerated ageing, and decreased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Many elements of the concept of mediators of allostasis in the course of bipolar affective disorder relate to and connect with the concept of stress. The concept of stress in biological terms was first introduced by Hans Selye. He defined stress as a specific biological response common to all organisms, occurring in interaction with a variety of environmental stimuli (stressors) of external, internal, psychological, or physical origin (Jackson, 2014). This response involves the activation of neuronal, endocrine, and immune mechanisms, and its main structures are the HPA axis and the locus coeruleus that activates the

sympathetic nervous system. There are many interrelations between stress response mechanisms, including in feedback mechanisms. For example, activation of the HPA axis and glucocorticoid production may occur through the stimulatory effect of interleukin 1- β on CRH production in the hypothalamus. The HPA axis has several connections to elements of the central nervous system; it receives signals from cortical and limbic centres, which play an essential role in the initiation of stress induced by psychological stimuli.

The biological definition of stress fits into the so-called diathesis-stress model, which is the modern general explanation of the mechanism of mental disorders development. According to this model, genetic and environmental factors, including biological and psychosocial factors, play a role in the pathogenesis of mental disorders. In other terminology, this model can be described as genetic-environmental. Its main assumptions are as follows: both genetic and environmental risk factors must emerge to cause a given disorder, with multiple genes being necessary among the genetic factors (polygenic nature of mental disorders); in a person with a genetic predisposition, the disorder manifests itself or is exacerbated by a specific stress response, and psychosocial factors act as non-specific factors.

The role of stress in the pathogenesis of the bipolar affective disorder

According to the genetic-environmental model, genetic predisposition, epigenetic regulation, and psychological

stressors play an important role in the development of the disease in BPAD. These three factors influence each other and are in constant interaction with each other.

Among the genetic factors relevant to the pathogenesis of BPAD, many genes and their polymorphisms have been identified (Craddock and Sklar, 2013). The so-called circadian clock genes, which regulate physiological sensitivity to glucocorticosteroids and their release, are closely related to the stress response system (Landgraf *et al.*, 2014). Among the candidate genes identified, there are many of the clock genes, including *BMALI*, *CLOCK*, *NPAS2*, *PER3*, *CRY1*, *TIMELESS*, and *RORA*, with only the last one confirmed by genome-wide association studies (GWAS). In an approach examining biological rhythms at the cellular and molecular level (using the *PER2* – Period Circadian Regulator 2 gene), it has been shown that rhythmic expression of clock genes differs in individuals with BPAD (occurring over longer diurnal periods), from the control group. In addition, lithium has been shown to enhance the resynchronisation of disrupted circadian rhythms in individuals with BPAD, which may be one of the therapeutic mechanisms of this drug (McCarthy *et al.*, 2013). A paper from our centre described an association between clock gene polymorphisms and prophylactic response to lithium treatment (Rybakowski *et al.*, 2014).

At the epigenetic level, processes of changes in DNA methylation and histone modifications are described as responses to early childhood trauma or recent stressful events (Ludwig and Dwivedi, 2016; Jiang *et al.*, 2019). Comes *et al.* (2020) in their study found no association between epigenetic ageing over one year in patients with BPAD in the context of recent stressful life events.

Among psychosocial stressors, early childhood experiences play an important role. Early childhood trauma and neglect are significantly more common in individuals with BPAD than in the control group and are associated with more severe disease course and treatment resistance (Aldinger and Schulze, 2016). Higher rates of physical, emotional, and sexual abuse, emotional and physical neglect, more frequent experience of parental death, abandonment, divorce, and prolonged separation have been reported among individuals with BPAD (Jaworska-Andryszewska *et al.*, 2016). In addition, emotional abuse and neglect were associated with some unfavourable features of the clinical course of the disease, such as psychotic symptoms, suicide attempts, rapid cycling, and comorbid anxiety disorders. In contrast, sexual abuse was associated with earlier disease onset, and prolonged separation from a parent was associated with anxiety disorders and obesity (Jaworska-Andryszewska and Rybakowski, 2016). The most significant genetic factors associated with early childhood trauma are polymorphisms in the serotonin transporter gene (*5HTTLPR* – serotonin-transporter-linked polymorphic region) and the FK506 binding protein 5 gene (*FKBP5*). Other identified genetic factors include polymorphisms in the genes for: CRH receptor

– *CRHR1* (Corticotropin-releasing hormone receptor 1), *TLR-2* (toll-like receptor 2), *COMT* (catechol-O-methyltransferase), *BDNF*, and *MR* (mineralocorticoid receptor). Epigenetic factors include increased DNA methylation in the promoters of the *FKBP5* and *HT3A-R* genes and increased genome-wide DNA methylation (Houtepen *et al.*, 2016), and the phenomenon of DNA methylation itself is considered in the context of molecular memory (Lutz *et al.*, 2015).

Psychosocial stressors in adulthood also play an important role in the course of the disease. In a prospective study of 222 individuals with BPAD, over 60% of individuals experienced at least one significant stressful event in the 6 months before their episode (Simhandl *et al.*, 2015). Lack of social support for individuals with BPAD is also an identified factor of long-term psychosocial stress. The role of psychosocial stressors has been included in Robert Post's concept of kindling, which states that in the early stages of BPAD, psychosocial stressors play an important role in the induction of disease episodes, causing a "kindling" phenomenon in the amygdala, whereas with the duration of the illness this phenomenon is weakened and episodes appear spontaneously (Post, 1992). Shapero *et al.* (2017) argue that negative early childhood experiences underlie the occurrence of kindling in the pathogenesis of depressive (but not hypomanic) episodes associated with future stress.

The concept of stress in the pathogenesis of BPAD also translates into treatment efficacy. The presence of chronic inflammation and markers of the stress response (elevated cortisol, pro-inflammatory cytokines) are associated with an increased risk of drug-resistant depression (Levinstein and Samuels, 2014). Experience of early childhood trauma was a predictor of poor response to 8-week treatment with escitalopram, sertraline, and venlafaxine (Williams *et al.*, 2016). Trauma during childhood or adolescence, such as physical or sexual abuse in patients with the first episode of psychotic mania, has been associated with poorer premorbid functioning and a greater risk of treatment discontinuation (Conus *et al.*, 2010).

Lithium treatment and stress response in bipolar affective disorder

Lithium has beneficial effects at multiple levels on various components of the stress response, which translates into its pro-cognitive effect – by promoting neuroplasticity and cellular resilience (Rybakowski, 2011; Won and Kim, 2017; McIntyre *et al.*, 2020; Puglisi-Allegra *et al.*, 2021). In an experimental study using an immobilisation test, lithium has been shown to mitigate the negative effects of stress on behaviour and memory impairment by affecting serotonin metabolism (Perveen *et al.*, 2013). It also affects stress response mechanisms by affecting ankyrin-3 (*ANK3*) (Leussis *et al.*, 2013), nitric oxide system

(Amiri *et al.*, 2016), and Bcl (B-cell lymphoma) protein expression (Dygalo *et al.* 2017). Lithium has been shown to have many beneficial effects as outlined in transcriptomic, proteomic, and metabolomic studies (Roux and Dosseto, 2017). These include GSK-3 enzyme inhibition, regulation of mitochondrial function, energy production and oxidative stress, effects on phospholipids and inositol metabolism, and prostaglandin synthesis.

However, the psychosocial stress factor has also been shown to decrease the effectiveness of lithium treatment (Benson, 1976). Factors, such as poorer psychosocial conditions (O'Connell *et al.*, 1991), poorer social support (Kulhara *et al.*, 1999), or co-occurrence of post-traumatic stress disorder (Cakir *et al.*, 2016), have been listed here. Furthermore, individuals with a history of at least two traumatic events, such as emotional, physical, and sexual abuse, had a five times higher risk of not responding to lithium treatment (non-responders) than those with a negative history of abuse (Etain *et al.*, 2017). An extensive analysis of psychosocial and demographic factors influencing lithium's preventive efficacy identified stressful events, unemployment, and a large number of different life events, among others, as unfavourable, whereas high social status and social support were listed among favourable factors (Kleindienst *et al.*, 2005). Furthermore, poorer social status before initiation of prophylactic treatment with lithium has been shown to be a predictor of poorer long-term outcomes (O'Connell *et al.*, 1991; Kulhara *et al.*, 1999).

The glutamatergic system plays an important role in the pathogenesis of BPAD (Permoda-Osip and Rybakowski, 2011). Increased glutamate concentrations in the central nervous system (Gigante *et al.*, 2012), changes in the glutamine/glutamate complex depending on the psychopathological state (Yüksel and Öngür, 2010) or increased activity of NMDA glutamatergic receptors have been shown, which translates, among other things, into the increased activity of the kynurenine pathway. In animal models, lithium has been shown to prevent the effects of stress by affecting glutamine synthetase activity (Mundorf *et al.*, 2019), as well as altering glutamate uptake and release by the hippocampus under chronic stress (de Vasconcellos-Bittencourt *et al.*, 2011). In the study of a group of healthy volunteers taking lithium decreased glutamine and glutamic acid concentrations in the basal ganglia were found (Shibuya-Tayoshi *et al.*, 2008). Lithium has also been shown to have beneficial neuroplastic effects on the glutamatergic system via AMPA receptors (Du *et al.*, 2003).

Molecular-genetic studies on biological components of the stress response, conducted at the Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, confirmed the relationships between stress-system genes and the preventive effect of lithium (Szczepankiewicz *et al.*, 2011). The glucocorticosteroid receptor gene *NR3C1* (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1),

which association with the number of manic and hypomanic episodes in BPAD was shown in an earlier study (Spijker *et al.*, 2009), was investigated, among others. This study evaluated the glucocorticoid receptor (GR) gene polymorphism in a group of 115 patients with BPAD treated with lithium for 5–27 years (mean 15 years) (Szczepankiewicz *et al.*, 2011). This group included 30 excellent lithium responders (ELR), 58 partial responders (PR), and 27 non-responders (NR). Eight *GR* gene polymorphisms (rs10052957, rs6196, rs6198, rs6191, rs258813, rs33388, rs6195, rs41423247) were analysed. There was a significant difference in allele frequency of the Bcl I polymorphism between patients with different responses to lithium treatment, with the C allele being associated with a very good response to lithium treatment. Strong linkage disequilibrium of five *GR* polymorphisms (rs6198, rs6191, rs6196, rs258813, rs33388) was observed, where the TAAGA haplotype was more frequent in the groups of patients with worse response to lithium treatment (PR and NR). In another study, Szczepankiewicz *et al.* (2018) investigated the association between polymorphisms of numerous genes associated with stress response, including *CRHRI*, *AVPR1b*, *FKBP5*, *FKBP4*, *BAG1*, *STI1*, *GLCC1*, *DUSP1*, *SRSF3*, *SRSF9*, *SRSF5*, *ACPI*, and response to lithium treatment (mean treatment duration: 15 years) in a group of 93 individuals with BPAD. There were correlations between stressful life events at the first episode and poorer response to lithium treatment ($p = 0.019$). In addition, we observed an association between response to lithium treatment and three polymorphisms (rs1360780, rs7748266, and rs9296158) of the *FKBP5* gene, one variant of the *ACPI* gene (rs300774), and one variant of the *GLCC1* gene (rs37972). Five of the seven *FKBP5* polymorphisms showed a strong association with one haplotype indicating an association with response to lithium treatment ($p = 0.008$).

Conclusions

Stress factors are associated with a poorer response to prophylactic lithium treatment. Stress-system genes are important in this regard, among which the *FKBP5* gene polymorphism was found to be the most important. Previous studies have already pointed out the role of *FKBP5* in the functioning of the HPA axis – by affecting GR receptor bioavailability, as well as the association of the *FKBP5* gene with a predisposition to mood disorders (Szczepankiewicz *et al.*, 2014). Association between the consequences of early childhood trauma and *FKBP5* gene polymorphisms (Zannas *et al.*, 2016) and DNA methylation of the *FKBP5* gene (Klengel *et al.*, 2013) has been demonstrated. In addition, *FKBP5* has been shown to inhibit the enzyme glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) and thus has synergistic effects with lithium (Gassen *et al.*, 2016). ■

Wstęp

Patogenezę choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) można opisać w kontekście koncepcji allostazy i obciążenia allostacyjnego (Ferensztajn i Rybakowski, 2012). Koncepcja ta zakłada istnienie tzw. mediatorów allostazy, które zapewniają utrzymanie stanu równowagi w organizmie, wpływając między innymi na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, w tym na mechanizmy plastyczności synaptycznej. W epizodach choroby lub podczas przedłużonego działania czynników patogenetycznych zmienione funkcjonowanie mediatorów allostazy prowadzi do stanu obciążenia allostacyjnego (*allostatic load*, AL), a więc wieloukładowych, niekorzystnych zmian w organizmie. Do mediatorów allostazy należą: oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), autonomiczny układ nerwowy i układ odpornościowy oraz ich produkty, które w stanie AL odzwierciedlają przewlekłe podwyższone stężenia kortyzolu i cytokin prozapalnych, nasilony stres oksydacyjny, przyspieszone starzenie się organizmu, zmniejszone stężenia neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF).

Wiele elementów koncepcji mediatorów allostazy w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego odnosi się do koncepcji stresu i z nią łączy. Pojęcie stresu w ujęciu biologicznym po raz pierwszy wprowadził Hans Selye. Zdefiniował on stres jako wspólną dla wszystkich organizmów określoną reakcję biologiczną, występującą w interakcji z różnymi bodźcami środowiskowymi (stresorami), mającymi pochodzenie zewnętrzne, wewnętrzne, psychologiczne lub fizyczne (Jackson, 2014). Reakcja ta polega na uruchomieniu mechanizmów neuronalnych, endokrynych i immunologicznych, a jej głównymi strukturami jest oś PPN i miejsce sinawe aktywizujące układ współczulny. Pomiędzy mechanizmami reakcji stresowej zachodzi wiele zależności, w tym w mechanizmach sprzężeń zwrotnych. Przykładowo aktywacja osi PPN i produkcja glikokortykosteroidów może zachodzić przez pobudzający wpływ interleukiny 1- β na produkcję CRH w podwzgórze. Oś PPN ma szereg połączeń z elementami ośrodkowego układu nerwowego – otrzymuje sygnały z ośrodków korowych i limbicznych, które odgrywają zasadniczą rolę w inicjacji stresu wywołanego bodźcami psychologicznymi.

Biologiczna definicja stresu wpisuje się w tzw. model predyspozycja-stres, będący współczesnym ogólnym wyjaśnieniem mechanizmu powstawania zaburzeń psychicznych. Według tego modelu w patogenezie zaburzeń psychicznych rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe, w tym czynniki biologiczne i psychospołeczne. Według innej terminologii model ten można określić jako genetyczno-środowiskowy. Jego główne założenia brzmią następująco: do wywołania danego zaburzenia konieczne jest wystąpienie zarówno genetycznych, jak i środowiskowych czynników ryzyka, przy czym wśród

czynników genetycznych konieczna jest obecność wielu genów (charakter poligeniczny zaburzeń psychicznych); u osoby z predyspozycją genetyczną zaburzenie ujawnia się lub zaostrza pod wpływem swoistej reakcji stresowej, a czynniki psychospołeczne pełnią funkcję czynników nieswoistych.

Rola stresu w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej

Zgodnie z modelem genetyczno-środowiskowym, w ChAD istotną rolę w rozwoju choroby odgrywają: predyspozycja genetyczna, regulacja epigenetyczna oraz stresory psychologiczne, które to trzy czynniki wpływają na siebie wzajemnie i pozostają ze sobą w ciągłej interakcji.

Wśród czynników genetycznych mających znaczenie w patogenezie ChAD zidentyfikowano wiele genów i ich polimorfizmów (Craddock i Sklar, 2013). Z układem reakcji stresowej są blisko związane tzw. geny zegarowe (*circadian clock genes*), które regulują fizjologiczną wrażliwość na glukokortykosteroidy oraz ich uwalnianie (Landgraf i wsp., 2014). Wśród zidentyfikowanych genów kandydujących znajduje się wiele spośród genów zegarowych, m.in. *BMAL1*, *CLOCK*, *NPAS2*, *PER3*, *CRY1*, *TIMELESS* czy *RORA*, przy czym jedynie ostatni z nich został potwierdzony w badaniu asocjacyjnym całego genomu (*genome-wide association studies*, GWAS). W podejściu badającym rytmy biologiczne na poziomie komórkowym i molekularnym (z użyciem genu *PER2* – *Period Circadian Regulator 2*) wykazano, że rytmiczna ekspresja genów zegarowych różni się u osób z ChAD (zachodzi w dłuższych okresach dobowych), od osób z grupy kontrolnej. Ponadto wykazano, że lit nasilił resynchronizację zaburzonych rytmów dobowych u osób z ChAD, co może stanowić jeden z mechanizmów terapeutycznych tego leku (McCarthy i wsp., 2013). W pracy naszego ośrodka opisano związek między polimorfizmem genów zegarowych a profilaktyczną reakcją na leczenie litem (Rybakowski i wsp., 2014).

Na poziomie epigenetycznym opisuje się procesy zmian w metylacji DNA i modyfikacji histonów jako reakcji na traumę wczesnodziecięcą lub niedawne wydarzenia stresowe (Ludwig i Dwivedi, 2016; Jiang i wsp., 2019). Comes i wsp. (2020) w badaniu, które przeprowadzili, nie stwierdzili związku między epigenetycznym starzeniem się w okresie jednego roku u pacjentów z ChAD w kontekście niedawnych stresowych wydarzeń życiowych.

Wśród stresorów psychospołecznych istotną rolę odgrywają doświadczenia wczesnodziecięce. Trauma i zaniedbania w okresie wczesnego dzieciństwa występują istotnie częściej u osób z ChAD niż w grupie kontrolnej oraz wiążą się z cięższym przebiegiem choroby i opornością na leczenie (Aldinger i Schulze, 2016). Wśród osób z ChAD odnotowano wyższe wskaźniki fizycznego,

emocjonalnego i seksualnego nadużycia, emocjonalnego i fizycznego zaniedbania, częstsze doświadczenie śmierci rodzica, opuszczenia, rozwodu i przedłużonej separacji (Jaworska-Andryszewska i wsp., 2016). Ponadto nadużycia emocjonalne i zaniedbanie wiązały się z pewnymi niekorzystnymi cechami przebiegu klinicznego choroby, takimi jak objawy psychotyczne, próby samobójcze, szybka zmiana faz czy współwystępowanie zaburzeń lękowych. Z kolei nadużycia seksualne wiązały się z wcześniejszym początkiem choroby, a długotrwała separacja od rodzica – z zaburzeniami lękowymi i otyłością (Jaworska-Andryszewska i Rybakowski, 2016). Najistotniejsze czynniki genetyczne mające związek z wystąpieniem traumy wczesnodziecięcej to polimorfizm genu transportera serotoniny (*5HTTLPR – serotonin-transporter-linked polymorphic region*) oraz genu białka 5 wiążącego FK506 (*FKBP5 – FK506 binding protein 5*). Pozostałe zidentyfikowane czynniki genetyczne to polimorfizmy w obrębie genów dla: receptora CRH – *CRHR1 (Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1)*, receptora toll-podobnego – *TLR-2 (Toll Like Receptor 2)*, dla katechol-O-metylotransferazy – *COMT (catechol-O-methyltransferase)*, *BDNF* i receptora mineralokortykoidowego – *MR (mineralocorticoid receptor)*. Do czynników epigenetycznych zalicza się zwiększoną metylację DNA w promotorach genów *FKBP5* i *HT3A-R* oraz zwiększoną metylację DNA całego genomu (Houtepen i wsp., 2016), a samo zjawisko metylacji DNA rozpatruje się w kontekście pamięci molekularnej (Lutz i wsp., 2015).

Również stresory psychospołeczne w życiu dorosłym odgrywają istotną rolę w przebiegu choroby. W badaniu prospektywnym, w grupie 222 osób z ChAD, u ponad 60% osób wystąpiło przynajmniej jedno istotne wydarzenie stresowe w okresie 6 miesięcy przed epizodem choroby (Simhandl i wsp., 2015). Zidentyfikowanym czynnikiem długotrwałego stresu psychospołecznego jest także brak wsparcia społecznego dla osób chorujących na ChAD. Rola stresorów psychospołecznych została uwzględniona w koncepcji kindlingu Roberta Posta, która mówi, że w początkowym okresie ChAD istotną rolę w indukowaniu epizodów chorobowych odgrywają stresory psychospołeczne, powodujące zjawisko „roznieciania” (kindlingu) w jądrze migdałowatym, natomiast wraz z czasem trwania choroby zjawisko to ulega osłabieniu, a epizody pojawiają się spontanicznie (Post, 1992). Shapero i wsp. (2017) twierdzą, że negatywne doświadczenia wczesnodziecięce są podstawą dla występowania zjawiska kindlingu w patogenezie epizodów depresyjnych (ale nie hipomaniakalnych) związanych ze stresem występującym w przeszłości.

Koncepcja stresu w patogenezie ChAD przekłada się także na efektywność leczenia. Obecność przewlekłego stanu zapalnego oraz wykładników reakcji stresowej (podwyższone stężenia kortyzolu, cytokin prozapalnych) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia depresji lekoopornej (Levinstein i Samuels, 2014). Doświadczenie

traumy wczesnodziecięcej było predyktorem słabej reakcji na 8-tygodniowe leczenie escitalopramem, sertralina i wenlafaksyną (Williams i wsp., 2016). Trauma w okresie dziecięcym lub młodzieńczym, taka jak nadużycie fizyczne czy seksualne u pacjentów z pierwszym epizodem manii psychotycznej, wiązała się z gorszym funkcjonowaniem przedchorobowym oraz większym ryzykiem zaprzestania leczenia (Conus i wsp., 2010).

Leczenie litem a reakcja stresowa w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Lit na wielu poziomach wpływa korzystnie na różne komponenty reakcji stresowej, co przekłada się na jego efekt prokognitywny – poprzez promowanie neuroplastyczności i żywotności komórkowej (*resilience*) (Rybakowski, 2011; Won i Kim, 2017; McIntyre i wsp., 2020; Puglisi-Allegra i wsp., 2021). W badaniach eksperymentalnych z zastosowaniem testu immobilizacji wykazano, że lit łagodzi negatywny wpływ stresu na zachowanie i zaburzenia pamięci poprzez oddziaływanie na metabolizm serotoniny (Perveen i wsp., 2013). Oddziałuje także na mechanizmy reakcji stresowej poprzez wpływ na ankiryne-3 (*ANK3*), (Leussis i wsp., 2013), układ nitrergiczny (*nitrergic system*), (Amiri i wsp., 2016) oraz ekspresję białka *Bcl (B-cell lymphoma)*, (Dygallo i wsp. 2017). Lit wykazuje wiele korzystnych efektów, które przedstawiono w badaniach transkryptomicznych, proteomicznych i metabolomicznych (Roux i Dosseto, 2017). Należą do nich: hamowanie enzymu GSK-3, regulacja funkcji mitochondriów, produkcja energii i stresu oksydacyjnego, wpływ na metabolizm fosfolipidów i inozytoli oraz syntezę prostaglandyn.

Wykazano jednak także, że czynnik stresu psychospołecznego obniża efektywność leczenia litem (Benson, 1976). Wyszczególniono tutaj czynniki takie jak: gorsze warunki psychosocjalne (O’Connell i wsp., 1991), gorsze wsparcie społeczne (Kulhara i wsp., 1999) czy współwystępowanie zaburzenia stresowego pourazowego (Cakir i wsp., 2016). Ponadto u osób, które w przeszłości doświadczyły przynajmniej dwóch traumatycznych wydarzeń, takich jakich emocjonalne, fizyczne i seksualne nadużycie, ryzyko braku reakcji na leczenie litem (*non-responders*) było 5-krotnie wyższe niż u osób z negatywnym wywiadem nadużyć (Etain i wsp., 2017). W obszernej analizie czynników psychospołecznych i demograficznych wpływających na skuteczność profilaktyczną litu jako niekorzystne wskazano m.in. wydarzenia stresowe, bezrobocie oraz dużą liczbę różnych wydarzeń życiowych, natomiast wśród czynników korzystnych wymieniono wysoki status społeczny oraz wsparcie społeczne (Kleindienst i wsp., 2005). Ponadto wykazano, że gorsza sytuacja społeczna przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego litem jest predyktorem gorszych efektów długoterminowych (O’Connell i wsp., 1991; Kulhara i wsp., 1999).

Układ glutaminergiczny odgrywa istotną rolę w patogenezie ChAD (Permoda-Osip i Rybakowski, 2011). Wykazano m.in. zwiększone stężenia glutaminy w ośrodkowym układzie nerwowym (Gigante i wsp., 2012), zmiany w kompleksie glutamina/glutaminian w zależności od stanu psychopatologicznego (Yüksel i Öngür, 2010) czy zwiększoną aktywność receptorów glutaminergicznych NMDA, co przekłada się m.in. na zwiększoną aktywność toru kinureninowego. W modelach zwierzęcych wykazano, że lit zapobiega efektom stresu, gdyż wpływa na aktywność syntetazy glutaminy (Mundorf i wsp., 2019), a także zmienia wychwyty i uwalnianie glutaminy przez hipokamp w sytuacji przewlekłego stresu (de Vasconcellos-Bittencourt i wsp., 2011). W badaniach w grupie zdrowych ochotników zażywających lit stwierdzono zmniejszenie stężenia glutaminy i kwasu glutaminowego w zwojach podstawy (Shibuya-Tayoshi i wsp., 2008). Wykazano także korzystny neuroplastyczny wpływ litu na układ glutaminergiczny poprzez receptory AMPA (Du i wsp., 2003).

W badaniach molekularno-genetycznych nad biologicznymi komponentami reakcji stresowej, przeprowadzonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, potwierdzono zależności między genami układu stresu a efektem profilaktycznym litu (Szczepankiewicz i wsp., 2011). Zbadano m.in. gen receptora glukokortykosteroidowego *NR3C1* (*Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1*), którego związek z liczbą epizodów maniакаlnych i hipomaniакаlnych w ChAD wykazano we wcześniejszym badaniu (Spijker i wsp., 2009). W badaniu oceniano polimorfizm genu receptora glukokortykoidosterowego (*GR*) w grupie 115 pacjentów z ChAD leczonych litem przez 5–27 lat (średnio 15 lat), (Szczepankiewicz i wsp., 2011). W grupie tej wyróżniono 30 osób z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem (*excellent lithium responders*, ELR), 58 osób z częściową reakcją na leczenie litem (*partial responders*, PR) oraz 27 osób ze słabą reakcją na leczenie litem lub jej brakiem (*non-responders*, NR). Analizowano 8 polimorfizmów genu *GR* (rs10052957, rs6196, rs6198, rs6191, rs258813, rs33388, rs6195, rs41423247). Wykazano istotną różnicę w częstości występowania alleli

dla polimorfizmu Bcl I pomiędzy pacjentami z różną reakcją na leczenie litem, przy czym allel C związany był z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem. Zaobserwowano silną nierównowagę sprzężeń pięciu polimorfizmów *GR* (rs6198, rs6191, rs6196, rs258813, rs33388), gdzie haplotyp TAAGA występował częściej w grupach pacjentów z gorszą reakcją na leczenie litem (PR i NR). W kolejnym badaniu Szczepankiewicz i wsp. (2018) badali związek między polimorfizmami licznych genów związanych z reakcją stresową, m.in. *CRH1*, *AVPR1b*, *FKBP5*, *FKBP4*, *BAG1*, *STIP1*, *GLCC1*, *DUSP1*, *SRSF3*, *SRSF9*, *SRSF5*, *ACPI*, a reakcją na leczenie litem (średni czas leczenia: 15 lat) w grupie 93 osób z ChAD. Wykazano korelacje między stresowymi wydarzeniami życiowymi przy pierwszym epizodzie a gorszą reakcją na leczenie litem ($p = 0,019$). Ponadto, zaobserwowano związek między reakcją na leczenie litem a trzema polimorfizmami (rs1360780, rs7748266 i rs9296158) genu *FKBP5*, jednym wariantem genu *ACPI* (rs300774) i jednym wariantem genu *GLCC1* (rs37972). Pięć z siedmiu polimorfizmów *FKBP5* wykazało silny związek z jednym haplotypem wskazującym na związek z reakcją na leczenie litem ($p = 0,008$).

Wnioski

Czynniki stresowe mają związek z gorszą reakcją na profilaktyczne leczenie litem. Istotne znaczenie mają w tym zakresie geny układu stresu, wśród których najważniejszy okazał się polimorfizm genu *FKBP5*. Już we wcześniejszych badaniach wskazywano na rolę *FKBP5* w funkcjonowaniu osi PPN – poprzez wpływ na biodostępność receptora *GR*, a także na związek genu *FKBP5* z predyspozycją do zaburzeń nastroju (Szczepankiewicz i wsp., 2014). Wykazano związek między konsekwencjami traumy wczesnodziecięcej a polimorfizmem genu *FKBP5* (Zannas i wsp., 2016) oraz metylacją DNA genu *FKBP5* (Klengel i wsp., 2013). Ponadto wykazano, że *FKBP5* hamuje enzym syntazę kinazy glikogenu β (*GSK-3 β*), a więc wykazuje działanie synergistyczne z litem (Gassen i wsp., 2016). ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

EF-R – basic conceptual work, literature search / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa; ASz – conducting the research cited in the article, data collection and interpretation / przeprowadzenie badań cytowanych w artykule, zebranie danych i ich interpretacja; JR – critical reviewing, acceptance of the final article version / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

References / Piśmiennictwo

- Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017 Jan; 71(1): 6-17.
- Amiri S, Haj-Mirzaian A, Amini-Khoei H, Shirzadian A, Rahimi-Balaei M, Razmi A *et al.* Lithium attenuates the proconvulsant effect of adolescent social isolation stress via involvement of the nitroergic system. *Epilepsy Behav* 2016 Aug; 61: 6-13.
- Benson R. Psychological stress as a cause of lithium prophylaxis failure, a report of three cases. *Dis Nerv Syst* 1976 Dec; 37(12): 699-700.
- Kakir S, Tasdelen Durak R, Ozyildirim I, Ince E, Sar V. Childhood trauma and treatment outcome in bipolar disorder. *J Trauma Dissociation* 2016 Jul-Sep; 17(4): 397-409.
- Comes AL, Czamara D, Adorjan K, Anderson-Schmidt H, Andlauer TFM, Budde M *et al.* The role of environmental stress and DNA methylation in the longitudinal course of bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2020 Feb 12; 8(1): 9.
- Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, Berk M, Daglas R, McGorry PD *et al.* Pretreatment and outcome correlates of past sexual and physical trauma in 118 bipolar I disorder patients with a first episode of psychotic mania. *Bipolar Disord* 2010 May; 12(3): 244-52.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013 May 11; 381(9878): 1654-62.
- de Vasconcellos-Bittencourt AP, Vendite DA, Nassif M, Crema LM, Frozza R, Thomazi AP *et al.* Chronic stress and lithium treatments alter hippocampal glutamate uptake and release in the rat and potentiate necrotic cellular death after oxygen and glucose deprivation. *Neurochem Res* 2011 May; 36(5): 793-800.
- Du J, Gray NA, Falke C, Yuan P, Szabo S, Manji HK. Structurally dissimilar antimanic agents modulate synaptic plasticity by regulating AMPA glutamate receptor subunit GluR1 synaptic expression. *Ann NY Acad. Sc.* 2003; 1003: 378-380.
- Dygallo NN, Bannova AV, Sukhareva EV, Shishkina GT, Ayriyants KA, Kalinina TS. Effects of Short-Term Exposure to Lithium on Antiapoptotic Bcl-xL Protein Expression in Cortex and Hippocampus of Rats after Acute Stress. *Biochemistry (Mosc)* 2017 Mar; 82(3): 345-350.
- Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S *et al.* Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2017 Apr; 135(4): 319-327.
- Ferensztajn E, Rybakowski J. Koncepcja allostazy a neurobiologia choroby afektywnej dwubiegunowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012; 2012; 7, 2: 65-75.
- Gassen NC, Hartmann J, Zannas AS, Kretzschmar A, Zschocke J, Maccarrone G *et al.* FKBP51 inhibits GSK3 β and augments the effects of distinct psychotropic medications. *Mol Psychiatry* 2016 Feb; 21(2): 277-89.
- Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012 Aug; 14(5): 478-87.
- Houtepen LC, Vinkers CH, Carrillo-Roa T, Hiemstra M, van Lier PA, Meeus W *et al.* Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nat Commun* 2016 Mar 21; 7: 10967.
- Jackson M. Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress. W: *Stress, Shock, and Adaptation in the Twentieth Century.* Cantor D, Ramsden E (red). Rochester (NY): University of Rochester Press; 2014 Feb.
- Jaworska-Andrzejewska P, Rybakowski J. Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2016 Oct 31; 50(5): 989-1000.
- Jaworska-Andrzejewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. *Pharmacol Rep* 2019 Feb; 71(1): 112-120.
- Jiang S, Postovit L, Cattaneo A, Binder EB, Aitchison KJ. Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated With Childhood Trauma. *Front Psychiatry* 2019.
- Kleindienst N, Engel RR, Greil W. Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders. *Psychol Med* 2005 Dec; 35(12): 1685-94.
- Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM *et al.* Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 2013 Jan; 16(1): 33-41.
- Kulhara P, Basu D, Mattoo SK, Sharan P, Chopra R. Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: long-term outcome and its psychosocial correlates. *J Affect Disord* 1999 Jul; 54(1-2): 87-96.
- Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2014 Oct; 16(10): 483.
- Leussis MP, Berry-Scott EM, Saito M, Jhuang H, de Haan G, Alkan O *et al.* The ANK3 bipolar disorder gene regulates psychiatric-related behaviors that are modulated by lithium and stress. *Biol Psychiatry* 2013 Apr 1; 73(7): 683-90.
- Levinstein MR, Samuels BA. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Front Behav Neurosci* 2014 Jun 27; 8: 208.
- Ludwig B, Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol. Psychiatry* 2016; 21(11): 1490-1498.
- Lutz PE, Almeida D, Fiori LM, Turecki G. Childhood maltreatment and stress-related psychopathology: the epigenetic memory hypothesis. *Curr Pharm Des* 2015; 21(11): 1413-7.
- McCarthy MJ, Wei H, Marnoy Z, Darvish RM, McPhie DL, Cohen BM *et al.* Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 2013; 3:e318.
- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein B, Lopez-Jaramillo C, Kessing LD *et al.* Bipolar disorders. *Lancet* 2020 Dec 5; 396(10265): 1841-1856.
- Mundorf A, Knorr A, Mezö C, Klein C, Beyer DK, Fallgatter AJ *et al.* Lithium and glutamine synthetase: Protective effects following stress. *Psychiatry Res* 2019 Nov; 281: 112544.
- O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991 Jul; 159: 123-9.
- Permoda-Osip A, Rybakowski J. Glutamatergic conception of mood disorders. *Psychiatr Pol* 2011, Nov-Dec; 45(6): 875-88.
- Perveen T, Haider S, Mumtaz W, Razi F, Tabassum S, Haleem DJ. Attenuation of stress-induced behavioral deficits by lithium administration via serotonin metabolism. *Pharmacol Rep* 2013; 65(2): 336-42.
- Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992 Aug; 149(8): 999-1010.
- Puglisi-Allegra S, Ruggieri S, Fornai F. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry* 2021 Jul 5; 11(1): 366.

36. Roux M, Dosseto A. From direct to indirect lithium targets: a comprehensive review of omics data. *Metallomics* 2017 Oct 18; 9(10): 1326-1351.
37. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord* 2014.
38. Rybakowski JK. Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update. *World J Biol Psychiatry* 2011 Aug; 12(5): 340-8.
39. Shapero BG, Weiss RB, Burke TA, Boland EM, Abramson LY, Alloy LB. Kindling of Life Stress in Bipolar Disorder: Effects of Early Adversity. *Behav Ther* 2017 May; 48(3): 322-334.
40. Shibuya-Tayoshi S, Tayoshi S, Sumitani S, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 249-256.
41. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. The prevalence and effect of life events in 222 bipolar I and II patients: a prospective, naturalistic 4 year follow-up study. *J Affect Disord* 2015 Jan 1; 170: 166-71.
42. Spijker AT, van Rossum EF, Hoencamp E, DeRijk RH, Haffmans J, Blom M *et al.* Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009 Feb; 11(1): 95-101.
43. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Narozna B, Rajewska-Rager A, Wilkosc M *et al.* FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014 Aug; 164: 33-7.
44. Szczepankiewicz A, Narozna B, Rybakowski JK, Kliwicki S, Czerski P, Dmitrzak-Węglarz M, *et al.* Genes involved in stress response influence lithium efficacy in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2018 Dec; 20(8): 753-760.
45. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Hauser J. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with lithium response in bipolar patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32(4): 545-51.
46. Williams LM, Debattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 2016 May 3; 6(5): e799.
47. Won E, Kim Y-K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2017 Dec 11; 18(12): 2679.
48. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 785-794.
49. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology* 2016 Jan; 41(1): 261-74.

