



Udział czynnika transkrypcyjnego CREB w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych

The CREB transcriptional factor contribution to the mechanism of the antidepressant effect

TADEUSZ PIETRAS¹, PIOTR GAŁECKI², JANUSZ SZEMRAJ³

Z: 1. Kliniki Pneumonologii i Alergologii Katedry Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

2. Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

3. Zakładu Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Celem artykułu jest przegląd piśmiennictwa na temat udziału czynnika CREB w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych.

Pogląd. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych poprzez zwiększenie bezpośredniego receptorowego przekazywania serotonowego i noradrenergicznego budzi pewne wątpliwości. Hamowanie wychwytu zwrotnego amin katecholowych obserwuje się natychmiast po podaniu leku, tymczasem działanie przeciwdepresyjne związane z przekazywaniem serotonergicznym pojawia się niekiedy z kilkutygodniowym opóźnieniem. Obecnie mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych często łączy się ze zwiększoną ekspresją białek niektórych czynników transkrypcyjnych, w tym czynnika CREB (cyclic AMP-responsive element binding). Czynniki CREB reguluje ekspresję genów związanych z plastycznością synaps i neuronów, czynników troficznych dla neuronów (np. BDNF, brain derived neurotrophic factor) oraz białek receptorów błonowych. Fosforylacja czynnika transkrypcyjnego CREB odpowiada za późne efekty wpływu mediatora na receptor (połączony z cyklazą adenylanową) i związana jest z regulacją ekspresji genów. Wykazano, że wszystkie badane leki przeciwdepresyjne zwiększały ekspresję mRNA w komórkach hipokampa dla czynnika CREB i białek BDNF oraz produktu onkogenu Trk. Przedstawiono prace potwierdzające wzrost ekspresji i fosforylacji białka CREB w mózgu zwierząt po zastosowaniu różnych leków przeciwdepresyjnych.

Wnioski. W opinii autorów działanie leków przeciwdepresyjnych może być związane z regulacją ekspresji genów, bowiem działanie przeciwdepresyjne rozwija się dopiero po kilku tygodniach od zastosowanego leczenia.

SUMMARY

Objectives. The aim of the article is to review the current literature on the CREB factor role in the mechanism underlying the action of antidepressants.

Review. The antidepressant effect due to an increased direct receptor serotonin and noradrenergic transmission seems to be doubtful. While catecholamine reuptake inhibition can be seen immediately on drug administration, the antidepressant effect related to serotonergic transmission occurs sometimes with a few week delay. Nowadays, the mechanism underlying the antidepressant action is often associated with an increased protein expression of some transcriptional factors, including CREB (cyclic AMP-responsive element binding). The CREB factor regulates the expression of genes connected with synaptic and neuronal plasticity, trophic factors for neurons (e.g. the BDNF – brain-derived neurotrophic factor), and proteins of membrane receptors. The CREB transcriptional factor phosphorylation responsible for delayed effects of the mediator influence on a receptor (connected with adenylate cyclase), is linked to gene expression regulation. All the examined antidepressants were shown to increase mRNA expression in hippocampal cells for the CREB factor, BDNF proteins, and for the oncogene Trk product. The reported research findings confirm an increased expression and phosphorylation of the CREB protein in animal brains after administration of various antidepressants.

Conclusions. In the authors' opinion the action of antidepressants may be associated with gene expression regulation, since an antidepressant effect of these drugs can be seen only after a few weeks of treatment.

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne / czynnik transkrypcyjny CREB

Key words: antidepressants / CREB transcriptional factor

Zaburzenia nastroju stanowią jedno z kluczowych zagadnień współczesnej psychiatrii [1]. Według metaanalizy dokonanej przez Wittchena i wsp. 27% populacji dorosłych w Europie choruje choć raz w swoim życiu na depresję, a tylko 26% spośród nich korzysta z porady specjalisty [1]. W leczeniu zaburzeń nastroju stosuje się leki przeciwdepresyjne i leki normotymiczne [2], a także ostatnio neuroleptyki drugiej generacji w przypadku wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej [3]. Większość leków przeciwdepresyjnych (z wyjątkiem mianseryny, mirtazapiny, inhi-

bitorów monoaminooksydazy) hamuje wychwyty zwrotne noradrenaliny, serotoniny i, rzadziej, dopaminy [4, 5]. Znaczenie nasilenia przekazywania serotonergicznego i adrenergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym przez leki przeciwdepresyjne budzi jednak pewne wątpliwości. Hamowanie wychwyty zwrotnego amin katecholowych obserwuje się natychmiast po podaniu leku, tymczasem działanie przeciwdepresyjne związane z przekazywaniem serotonergicznym pojawia się niekiedy z kilkutygodniowym opóźnieniem [4, 5]. Zjawisko to wiązano początkowo ze

zmianami w ekspresji białek receptorowych czy przekaznictwa synaptycznego w o.u.n. [6]. Obecnie zwrócono uwagę na związek długotrwałego podawania leków przeciwdepresyjnych ze zwiększoną ekspresją białek niektórych czynników transkrypcyjnych, w tym czynnika CREB (*cyclic AMP-responsive element binding*) [7]. Czynniki transkrypcyjne regulują ekspresję genów, dla których w miejscu promotorowym genu znajdują się sekwencje DNA wiążące dany czynnik transkrypcyjny [7]. Czynniki regulują ekspresję genów związanych z plastycznością synaps i neuronów, czynników troficznych dla neuronów (np. BDNF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) oraz białek błonowych receptorów [8]. Celem artykułu jest przybliżenie współczesnej wiedzy na temat powiązań ekspresji czynnika CREB a stosowaniem leków przeciwdepresyjnych.

FIZJOLOGICZNE ZNACZENIE CZYNNIKA TRANSKRYPCYJNEGO CREB W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Wiele spośród receptorów błonowych dla ośrodkowych neurotransmiterów sprzężonych jest z białkami błonowymi G aktywującymi (białko Gs) lub hamującymi (białko Gi) cyklazą adenylanową [9, 10]. Cyklaza adenylanowa (EC 4.6.1.1) katalizuje biosyntezę cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) – jednego z podstawowych wtórnych przekaźników w komórce nerwowej. cAMP aktywuje kinazę białkową A [9]. Enzym ten w stanie nieaktywnym zbudowany jest z czterech podjednostek (dwie regulatorowe i dwie katalityczne). Po przyłączeniu dwóch cząsteczek cAMP enzym ulega monomeryzacji uwalniając dwie katalityczne podjednostki. Kinaza białkowa A fosforyluje reszty serynowe wielu białek, w tym innych kinaz białkowych, takich jak kinazy MAP [9, 10]. Od szybkiej fosforylacji białek przez kinazę białkową A zależą szybkie efekty działania receptorów związanych z cyklazą adenylanową [9, 10]. Fosforylacja czynnika transkrypcyjnego CREB odpowiada za późne efekty wpływu mediatora na receptor (połączony z cyklazą adenylanową) i związana jest z regulacją ekspresji genów [9, 10, 11]. W rejonie promotorowym genów regulowanych przez cAMP znajdują się konserwatywne ewolucyjnie sekwencje 5'-TGACG-3' rozpoznające ufosforylowany czynnik CREB i regulujące ekspresję genów zależnych od cAMP [11].

Białko CREB jest jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym o masie cząsteczkowej 43 kD [12]. Aktywny czynnik CREB stanowi homodimer białkowy ufosforylowany w pozycji 133 reszty serynowej przez kinazę białkową A [12, 13]. Charakterystyczny motyw „suwaka leucynowego” (*leucine zipper domain*) bliżej C końca łańcucha białkowego monomeru jest niezbędny zarówno do aktywowania genów zależnych od cAMP, jak i do tworzenia homodimerów [12, 13]. Wykazano znaczną homologię pomiędzy regionem łączącym się z DNA białka CREB a podobnymi motywami w białkach – czynnikach transkrypcyjnych, takich jak AP-1 [12, 13]. Gen kodujący czynnik transkrypcyjny CREB1 znajduje się na drugim chromosomie 2q32.3-q34 [14]. Izofорма CREB2 również kodowana jest na drugim chromosomie w odcinku 2q24.1-q32 [15]. Genetycznie warunkowany niedobór czynnika CREB (mutacja 2q32.3-q34

lub mutacja w genie kodującym białko wiążące czynnik CREB na szesnastym chromosomie 16p13.3) jest przyczyną zespołu Rubinsteina-Taubiego [16]. Zdarza się on z częstością 1:250 000 urodzonych i charakteryzuje się upośledzeniem umysłowym, wrodzoną jaskrą, zaburzeniami rozwojowymi twarzy i szyi, polidaktylią oraz zniekształceniami stóp [16].

ZABURZENIA NASTROJU A CZYNNIK TRANSKRYPCYJNY CREB

Pierwsze związki pomiędzy zmniejszoną ekspresją CREB w o.u.n. a zaburzeniami nastroju wykryto na modelu doświadczalnym szczurów, u których po wywołaniu reakcji depresyjnej w zwierzęcym modelu depresji, stwierdzono zmniejszoną aktywność czynników transkrypcyjnych CREB, Jun i Fos w korze mózgu [17]. W roku 1999 opublikowano badania oceniające ekspresję czynnika CREB w mózgach osób zmarłych w wyniku samobójstwa w przebiegu depresji. Stwierdzono, że aktywność czynnika CREB była istotnie różna u osób, które popełniły samobójstwo i zmarłych z innych przyczyn, bez depresji [18]. W 2003 r. ukazała się praca, w której porównywano aktywność czynnika CREB (poprzez pomiar stężenie białka CREB we frakcji jądrowej) i jego ekspresję (poprzez pomiar mRNA) oraz aktywność kinazy białkowej A w korze i w hipokampie u 26 samobójców z rozpoznaną depresją i u 20 zmarłych z innych przyczyn [19]. U osób zmarłych z powodu samobójstwa zaobserwowano zarówno zmniejszoną ekspresję mRNA dla CREB, jak i obniżone stężenie białka CREB [19]. Różnicę zaobserwowano u wszystkich badanych, co oznacza wysoką swoistość pomiaru. Średnia aktywność i ekspresja kinazy białkowej A była również mniejsza u samobójców, ale nie dotyczyła wszystkich zbadanych przypadków. W 2002 i 2003 r. Zubenko i wsp. wskazali na związek polimorfizmu genu kodującego CREB1 w rodzinach kobiet chorych na chorobę afektywną jednobiegunową z zapadalnością na tę chorobę [20, 21]. Yamada i wsp. wykazali, że w korze czołowej osób zmarłych w przebiegu depresji ufosforylowanie (a więc i aktywność) czynnika CREB jest mniejsze, niż w grupie kontrolnej [22]. Zmniejszoną aktywność czynnika CREB wykazano również w limfocytach krwi obwodowej osób chorych na depresję, w porównaniu z osobami zdrowymi [23]. W 2005 r. ukazała się z kolei praca, w której nie wykazano związku pomiędzy występowaniem depresji a polimorfizmem w genie kodującym CREB1 [24]. Ważnym dowodem udziału czynnika CREB w patogenezie depresji są badania nad mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych.

CZYNNIK CREB A DZIAŁANIE LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH

Pośrednim dowodem udziału czynnika CREB w patogenezie depresji są badania nad mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych. W 1996 r. ukazała się praca doświadczalna z udziałem zwierząt, w której oceniano wpływ przewlekłego podawania tranilcyprominy, imipraminy, desypraminy, sertraliny, fluoksetyny, rolipramu, kokainy,

haloperidolu i soli na zawartość mRNA dla czynnika CREB, BDNF i dla białka receptorowego dla BDNF – produktu protoonkogenu Trk [25]. Stwierdzono, że wszystkie badane leki przeciwdepresyjne zwiększały ekspresję mRNA w komórkach hipokampa zwierząt dla czynnika CREB i białek BDNF oraz produktu onkogenu Trk [25]. Roztwór chlorku sodu i inne użyte substancje nie wpływały na ekspresję badanych genów [25]. Białko BDNF jest czynnikiem troficznym dla neuronów, w promotorze którego znajdują się sekwencje rozpoznawane przez CREB [26]. Białko Trk (receptor dla BDNF) również znajduje się pod kontrolą czynnika CREB [8, 27]. Połączenie się białka BDNF z receptorem TRK wywołuje dimeryzację receptora, aktywację jego kinazy tyrozynowej i fosforylację wielu białek, w tym Shc, Grb2, FRS2 i fosfolipazy C-g [28]. Aktywacja układu BDNF/Trk uważana jest za czynnik stymulujący plastyczność neuronów i obecnie za jeden z głównych elementów przeciwdepresyjnego działania leków [7, 29]. Działanie to odbywa się poprzez stymulację czynnika CREB regulującego zarówno ekspresję BDNF, jak i jego receptora białka Trk [7, 8, 29]. Prac potwierdzających wzrost ekspresji i fosforylacji białka CREB w mózgach zwierząt po zastosowaniu różnych leków przeciwdepresyjnych ukazało się przynajmniej kilkanaście [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Wymienić również należy prace polskich autorów (Rogóza i wsp.), którzy wykazali wpływ mirtazapiny na ekspresję mRNA dla BDNF w mózgach szczurów [36]. Stosowano różne leki, różne zwierzęta i różne układy doświadczalne, stąd związek pomiędzy podawaniem leków przeciwdepresyjnych a ekspresją białka CREB nie budzi w chwili obecnej wątpliwości [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Znacznie mniej prac przeprowadzono na ludziach. Chen i wsp. w 2001 r. stwierdzili, że w mózgach osób zmarłych leczonych na depresję ekspresja białka BDNF była większa, niż w nieleczonych i chorych [37]. Koch i wsp. badali fosforylację czynnika CREB w limfocytach wyizolowanych z krwi obwodowej przed i po kilku tygodniach leczenia lekami przeciwdepresyjnymi [38]. W pracy wykazano wzrost fosforylacji białka CREB pod wpływem leczenia. Stwierdzono również istotną korelację pomiędzy nasileniem fosforylacji CREB z wynikami w zakresie skali depresji Hamiltona [38].

W 2005 r. wykazano na modelu zwierzęcym, że atypowy neuroleptyk – kwetiapina wpływa, podobnie jak leki przeciwdepresyjne, na ekspresję czynnika CREB w hipokampach szczurów narażonych na przewlekły stres [39]. Obserwacja ta wydaje się o tyle interesująca, że dla tego leku wykazano, oprócz działania neuroleptycznego, wyraźny wpływ przeciwdepresyjny, przeciwmaniakalny i normotymiczny [3]. W świetle powyższych odkryć interesujący wydaje się fakt wykazania wpływu leków normotymicznych (takich jak lit czy kwas walproinowy) na ekspresję i fosforylację kinaz białkowych ERK. Leki te z jednej strony wymagają obecności czynnika BDNF (pozostającego pod kontrolą CREB), z drugiej zaś same wpływają na fosforylację czynnika CREB i kinazy S6 [40]. Jednak ten sam zespół badaczy wykazał, że kwas walproinowy i lit wyraźnie zmniejszają ekspresję czynnika transkrypcyjnego CREB w komórkach hipokampa u szczura [41]. Doświadczenie to świadczy o odrębności mechanizmów działania typowych leków normotymicznych od przeciwdepresyjnych również na poziomie wewnątrzkomórkowej transmisji sygnału.

PODSUMOWANIE

Związek długotrwałego podawania leków przeciwdepresyjnych z aktywacją czynnika transkrypcyjnego CREB jest jednym z wielu elementów odpowiedzi komórki na leczenie przeciwdepresyjne. Nie można jednak utożsamiać działania przeciwdepresyjnego ze wzrostem aktywności jednego białka, choć tak istotnego i regulującego ekspresję wielu ważnych dla komórki genów. Z jednej strony, postuluje się, że to właśnie ekspresja neurotrofin (BDNF) i przebudowa (*remodeling*) komórek nerwowych oraz połączeń synaptycznych odpowiadają za działanie przeciwdepresyjne leków. Z drugiej strony, zjawisko to może być tylko epifenomenem towarzyszącym działaniu leków przeciwdepresyjnych i nie mieć związku z działaniem leczniczym. Nie ulega jednak wątpliwości, że działanie leków przeciwdepresyjnych musi być związane z regulacją ekspresji genów, bowiem działanie przeciwdepresyjne rozwija się dopiero po kilku tygodniach od zastosowanego leczenia. Działanie receptorowe leków jest zazwyczaj natychmiastowe, a w przypadku leków przeciwdepresyjnych, związane raczej z działaniami dodatkowymi lub nawet ubocznymi. Powstaje jednak pytanie, na drodze jakiego mechanizmu leki przeciwdepresyjne wpływają na aktywność czynników transkrypcyjnych i czy czynnik CREB jest rzeczywiście ważnym ogniwem kaskady molekularnej działania leku. Być może, postulowane od dawna zmiany adaptacyjne w biosyntezie białek receptorowych posiadają kluczowe znaczenie w mechanizmie działania leków, a pośredniczą w tym procesie czynniki transkrypcyjne, takie jak np. CREB i produkty genów regulowanych przez białko CREB. Nadal jednak mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych są dalekie od wyjaśnienia, a latencja działania wydaje się dość zagadkowa. Odkrycie wzrostu aktywności i fosforylacji czynnika CREB przyczyniło się do stworzenia nowej płaszczyzny poszukiwań zarówno farmakodynamiki omawianej grupy leków, jak i patogenezy chorób afektywnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–76.
2. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819–34.
3. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–60.
4. Jayanthi LD, Ramamoorthy S. Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants. *AAPS J* 2005; 7: E728–38.
5. Malberg JE, Blendy JA. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 631–8.
6. Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Burhans D, Brooks L, Campeau S, Fleshner M. Wheel running alters serotonin (5-HT) transporter, 5-HT1A, 5-HT1B, and alpha 1b-adrenergic receptor mRNA in the rat raphe nuclei. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 559–68.
7. Sulser F. The role of CREB and other transcription factors in the pharmacotherapy and etiology of depression. *Ann Med* 2002; 34: 348–56.

8. Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1495–510.
9. Sunahara RK, Taussig R. Isoforms of mammalian adenylyl cyclase: multiplicities of signaling. *Mol Interv* 2002; 2: 168–84.
10. Nowak JZ. Cykliczny AMP: synteza, inaktywacja i mechanizmy działania w komórce. W: Nowak JZ, Zawilska JB, red. Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału. Warszawa: Wyd Nauk PWN; 2004: 37–63.
11. Cha-Molstad H, Keller DM, Yochum GS, Impey S, Goodman RH. Cell-type-specific binding of the transcription factor CREB to the cAMP-response element. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13572–7.
12. Dwarki VJ, Montminy M, Verma IM. Both the basic region and the „leucine zipper” domain of the cyclic AMP response element binding (CREB) protein are essential for transcriptional activation. *EMBO J* 1990; 9: 225–32.
13. Wu J, Su G, Ma L, Zhang X, Lei Y, Li J, Lin Q, Fang L. Protein kinases mediate increment of the phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein in spinal cord of rats following capsaicin injection. *Mol Pain* 2005; 1: 26.
14. Taylor AK, Klisak I, Mohandas T, Sparkes RS, Li C, Gaynor R, Lusis AJ. Assignment of the human gene for CREB1 to chromosome 2q32.3-q34. *Genomics* 1990; 7: 416–21.
15. Diep A, Li C, Klisak I, Mohandas T, Sparkes RS, Gaynor R, Lusis AJ. Assignment of the gene for cyclic AMP-response element binding protein 2 (CREB2) to human chromosome 2q24.1-q32. *Genomics* 1991; 11: 1161–3.
16. Weeber EJ, Levenson JM, Sweatt JD. Molecular genetics of human cognition. *Mol Interv* 2002; 2: 376–91.
17. Herdegen T, Sandkuhler J, Gass P, Kiessling M, Bravo R, Zimmermann M. JUN, FOS, KROX, and CREB transcription factor proteins in the rat cortex: basal expression and induction by spreading depression and epileptic seizures. *J Comp Neurol* 1993; 333: 271–88.
18. Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Reisch JS, Young LT. G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *J Neurochem* 1999; 73: 1121–6.
19. Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 273–82.
20. Zubenko GS, Hughes HB 3rd, Maher BS, Stiffler JS, Zubenko WN, Marazita ML. Genetic linkage of region containing the CREB1 gene to depressive disorders in women from families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet* 2002; 114: 980–7.
21. Zubenko GS, Hughes HB 3rd, Stiffler JS, Brechbiel A, Zubenko WN, Maher BS, Marazita ML. Sequence variations in CREB1 cosegregate with depressive disorders in women. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 611–8.
22. Yamada S, Yamamoto M, Ozawa H, Riederer P, Saito T. Reduced phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *J Neural Transm* 2003; 110: 671–80.
23. Lai IC, Hong CJ, Tsai SJ. Expression of cAMP response element-binding protein in major depression before and after antidepressant treatment. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 182–5.
24. Burcescu I, Wigg K, King N, Vetro A, Kiss E, Katay L, Kennedy JL, Kovacs M, Barr CL. Association study of CREB1 and childhood-onset mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 137: 45–50.
25. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2365–72.
26. Tabuchi A, Sakaya H, Kisukeda T, Fushiki H, Tsuda M. Involvement of an upstream stimulatory factor as well as cAMP-responsive element-binding protein in the activation of brain-derived neurotrophic factor gene promoter I. *J Biol Chem* 2002; 277: 35920–31.
27. Pizzorusso T, Ratto GM, Putignano E, Maffei L. Brain-derived neurotrophic factor causes cAMP response element-binding protein phosphorylation in absence of calcium increases in slices and cultured neurons from rat visual cortex. *J Neurosci* 2000; 20: 2809–16.
28. Arevalo JC, Pereira D, Yano H, Teng KK, Chao MV. Identification of a switch in neurotrophin signaling by selective tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 2005; 280. Maszynopis dzięki uprzejomości autorów.
29. Malberg JE, Blendy JA. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 631–8.
30. MacKenzie SJ, Houslay MD. Action of rolipram on specific PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms and on the phosphorylation of cAMP-response-element-binding protein (CREB) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase in U937 monocytic cells. *Biochem J* 2000; 347: 571–8.
31. Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C, Zhang YJ, Impey S, Storm D, Duman RS. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2000; 20: 4030–6.
32. Chen AC, Shirayama Y, Shin KH, Neve RL, Duman RS. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 753–62.
33. Nakagawa S, Kim JE, Lee R, Chen J, Fujioka T, Malberg J, Tsuji S, Duman RS. Localization of phosphorylated cAMP response element-binding protein in immature neurons of adult hippocampus. *J Neurosci* 2002; 22: 9868–76.
34. Itoh T, Tokumura M, Abe K. Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 135–42.
35. Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 135: 181–93.
36. Rogoz Z, Skuza G, Legutko B. Repeated treatment with mirtazepine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 661–71.
37. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 260–5.
38. Koch JM, Kell S, Hinze-Selch D, Aldenhoff JB. Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 369–75.
39. Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* 2005; 1063: 32–9.
40. Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, Manji HK, Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003; 23: 7311–6.
41. Chen B, Wang JF, Hill BC, Young LT. Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-Fos. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 70: 45–53.