

Rola cytokin w depresji

The role of cytokines in depression

Halina Duba s-Ślomp, Halina Marmurowska-Michałowska,
Agnieszka Szuster-Ciesielska¹, Teresa Kamińska¹,
Martyna Kandefer-Szerszeń¹

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

¹Z Zakładu Wirusologii i Immunologii Uniwersytetu M. Curie-Skłodowskiej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. M. Kandefer-Szerszeń

Summary: Clinical and experimental studies on animals indicate that depression is associated with increased plasma cytokine acute phase protein concentrations and hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) activation. Additionally it has been detected that immunological activation induces stress-like behavioural and neurochemical changes in organisms of animals and humans. Hypersecretion of cytokines in response to stress or to endogenous trigger factors may induce depressive symptoms. Corticotropin releasing hormone (CRH) overproduction in the brain also may participate in cytokine-induced behavioural and neurochemical changes. Treatment with antidepressants conferred protection against cytokine-induced depressive-like biological and behavioural changes. This is mainly due to alterations of the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. There is a substantial body of evidence that the immune system plays a major role in aetiology of depression and that cytokines participate in neurochemical, behavioural and endocrine changes in this illness.

Słowa klucze: depresja, układ odpornościowy, cytokiny, oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, leki przeciwdepresyjne

Key words: depression, immune system, cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, antidepressants

Wstęp

Pomimo intensywnych badań nad depresją i niewątpliwego ich postępu w ostatnich latach problem jej etiologii pozostaje wciąż otwarty.

Psychoimmunologia [1] zakłada obecność ścisłych powiązań między procesami psychicznymi a reaktywnością immunologiczną i rozpatruje funkcje mózgu, układu hormonalnego i immunologicznego jako zintegrowanego systemu. Biorąc pod uwagę osiągnięcia psychoimmunologii, zwłaszcza ostatnich 10 lat, sformułowano

immunologiczną hipotezę depresji [2–5]. Według niej zmiany behawioralne, zaburzenia w systemie neuroprzekazników i aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN), występujące u pacjentów z depresją, są wtórne w stosunku do zmian w funkcji układu odpornościowego. Szczególne znaczenie w zaburzeniach układu immunologicznego przypisuje się cytokinom. Związek między cytokinami a depresją oparty jest na wielu doświadczalnych dowodach, które można zawrzeć w kilku punktach:

1. Podanie niektórych cytokin pacjentom lub zwierzętom laboratoryjnym indukuje symptomy charakterystyczne dla depresji.
2. Objawy depresji często towarzyszą chorobom z komponentą zapalną.
3. Te same stresory stymulują ekspresję cytokin w ośrodkowym układzie nerwowym i obwodowym układzie immunologicznym.
4. U pacjentów chorych na depresję stwierdza się aktywację odpowiedzi pozapalnej i podwyższony poziom cytokin w krwi.
5. Niektóre leki przeciwdepresyjne hamują zapalne reakcje w układzie immunologicznym i wpływają na objawy depresji.

Wyniki badań sugerują, że związek między cytokinami a objawami depresji nie jest więc przypadkowy.

Wpływ cytokin na funkcje ośrodkowego układu nerwowego

Cytokiny są heterologiczną grupą hormonów polipeptydowych, stanowiących rozpuszczalne mediatory układu odpornościowego, uczestniczące w aktywacji lub hamowaniu komórek immunologicznie kompetentnych i odpowiedzi zapalnej. Są one plejotropowymi cząsteczkami, gdyż każda z nich działa na różne komórki, wywierając często różnorodny efekt. Działają we wzajemnym powiązaniu, tworząc sieć cytokinową. W obrębie tej sieci mogą działać antagonistycznie, synergicznie, nie tylko na swą aktywność biologiczną, ale i na wytwarzanie. Przekazywanie poleceń komórce docelowej przez cytokinę następuje poprzez wiązanie się cytokiny ze swoistym receptorem, zlokalizowanym na powierzchni komórki docelowej. Sygnał jest następnie przenoszony do jądra komórkowego, gdzie następuje aktywacja genów i rozpoczęcie produkcji określonych białek, których rodzaj warunkuje skutek działania cytokiny [6, 7]. Obok działań w procesach ściśle immunologicznych, takich jak: zakażenie, zapalenie, autoimmunizacja, znaleziono dowody udziału cytokin w wielu procesach neurorozwojowych, neurodegeneracyjnych, w regulacji snu i czuwania, nastroju, procesów poznawczych, np. uczenia się.

Cytokiny i ich receptory są wytwarzane nie tylko przez komórki immunologicznie kompetentne, ale także przez komórki obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Receptory dla IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α i czynników wzrostu zlokalizowano w wielu częściach mózgu, zwłaszcza w hipokampie i podwzgórz. Cytokiny takie, jak IL-1, IL6 i TNF, są stale, w bardzo małych ilościach, wytwarzane w neuronach i gleju. Po wystąpieniu infekcji lub po uszkodzeniu mózgu i rdzenia są one wytwarzane w większych ilościach i uczestniczą w wielu toczących się w OUN procesach patologicznych [8, 9].

Pomimo wielu badań z tej dziedziny, fizjologiczna rola cytokin w mózgu jest słabo poznana. Obok wytwarzanych w obrębie OUN, cytokiny wytwarzane w innych częściach organizmu mogą wpływać na OUN. Są one względnie dużymi hydrofilowymi cząsteczkami i nie przenikają przez barierę krew–mózg. Uważa się, że miejscem, w którym przenikają do mózgu, jest *organum vasculosum laminae terminalis*, w którym brak jest funkcjonalnej bariery krew–mózg. Cytokiny wiązane są tam przez komórki glejowe, które pod ich wpływem wytwarzają inne cytokiny lub mediatory, takie jak prostaglandyny (PGE₂), których synteza poprzedza np. wystąpienie gorączki po dożylnym podaniu IL-1. Rola PGE₂ w mechanizmie sygnałowym IL-1 i innych cytokin jest poparta obserwacją, że odpowiedź neurochemiczna i behawioralna indukowana przez wiele cytokin i endotoksyny bakteryjne jest hamowana przez inhibitory cyklooksygenazy, np. indometacynę. Sama endotoksyna podana dożylnie indukuje ekspresję m-RNA dla IL-1, IL-6 i TNF¹ w OUN, co świadczy o tym, że wytwarzane na obwodzie cytokiny działają na OUN, indukując w nim wytwarzanie cytokin modulujących jego funkcje. Przypuszcza się, że kolejność zdarzeń jest następująca: IL-1 występująca w krążeniu działa na neurony w *organum vasculosum laminae terminalis*, mające cyklooksygenazę, i indukuje w nich wytwarzanie prostaglandyn, które dyfundują do podwzgórza, w którym działają na neurony, mające zdolność ekspresji IL-1, i indukują w nich wytwarzanie tej cytokiny. W ten sposób IL-1 z krążenia indukuje syntezę i uwalnianie IL-1 w mózgu. Niedawno wykazano, że IL-1, podobnie jak TNF- α , może być transportowana czynnie przez barierę krew–mózg, zwłaszcza gdy występuje w wysokich stężeniach w krążeniu [10–12].

W organizmie, dzięki unerwieniu narządów limfatycznych, istnieje komunikacja między OUN a cytokinami wytwarzanymi w tych narządach. Podprzeponowe przecięcie nerwu błędnego hamuje np. wytwarzanie IL-1 w podwzgórzu po dożylnym podaniu endotoksyny oraz aktywację osi PPN, indukowaną dożylnym podaniem IL-1 i TNF- α [13]. Działanie cytokin w OUN oraz ich efekty psychotropowe opisano niedawno w pracy przeglądowej [14].

Wpływ układu immunologicznego na zmiany w neuroprzeżywalności mózgowym

Wpływ cytokin na neuroprzeżywalność jest duży i odgrywa znaczną rolę w patogenezie chorób psychicznych. Immunizacja zwierząt antygenem w formie erytrocytów baranich lub endotoksyny (LPS)² powoduje zmiany w systemie neuroprzeżywalności monoaminowych, które przypominają zmiany wywołane stresem. Iniekcja IL-1 β lub IL-6 także wzmacnia indukowane stresem zmiany w monoaminach. Doświadczalnie wykazano, że odpowiedź immunologiczna po podaniu erytrocytów baranich koreluje z obniżeniem stężenia noradrenaliny w podwzgórzu, wywołanego jej szybszym zużyciem, oraz ze zwiększonym obrotem dopaminy. Działanie LPS okazało się nieco bardziej skomplikowane, gdyż jest on pochłaniany przez makrofagi, które

¹ tumor necrosis factor

² lipopolysaccharide

w odpowiedzi wytwarzają IL-1, IL-6, TNF- α i inne cytokiny, niemniej po podaniu LPS także stwierdzono zwiększony obrót noradrenaliny i serotoniny w wielu miejscach mózgu, uwalnianie noradrenaliny i serotoniny w hipokampie oraz noradrenaliny i dopaminy w podwzgórzu. Te zmiany neurochemiczne w mózgu można zablokować indometacyną, co świadczy o roli prostaglandyn w działaniu LPS [15–17]. Także same cytokiny indukują zmiany w mózgowym neuroprzekaznictwie, zwiększają obrót i stężenie noradrenaliny, dopaminy, serotoniny i ich metabolitów w różnych strukturach mózgu, takich jak podwzgórze, hipokamp i jądro ogoniaste. Dotyczy to przede wszystkim działania IL-1, podczas gdy IL-2 hamuje wytwarzanie dopaminy w jądrze ogoniastym. IL-6 stymuluje sekrecję dopaminy i serotoniny w hipokampie i korze czołowej, nie wpływając na obrót noradrenaliny [18].

Synteza serotoniny jest zależna od jej prekursora, tryptofanu. Stwierdzono, że cytokiny prozapalne mogą wpływać na katabolizm tryptofanu przez stymulację aktywności indoloamino-2,3-deksoxygenazy (IDO), enzymu degradującego tryptofan szlakiem kynureinowym do kwasu chinolinowego. Zwiększeniu syntezy cytokin w mózgu w odpowiedzi na aktywację układu odpornościowego zawsze towarzyszy wysoka aktywność IDO w komórkach mikroglejowych i wzrost stężenia kwasu chinolinowego. Wywołany cytokinami niedobór tryptofanu wpływa ujemnie na syntezę serotoniny [19].

Wpływ stresu i cytokin na zmiany behawioralne i mechanizmy odporności

Pacjenci chorzy na chorobę nowotworową lub przewlekle zakażeni wirusami zapalenia wątroby typu B lub C, których leczy się IFN- α lub IL-2³, wykazują pewne objawy depresyjne: brak radości życia, uczucie bezradności, obok takich ubocznych objawów, jak uczucie zmęczenia, apatii i spowolnienia procesów myślowych. Te zmiany behawioralne pojawiają się po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali skłonności do depresji. Psychopatologiczne objawy spontanicznie zanikają po ukończeniu terapii cytokinowej. W celu eksperymentalnego potwierdzenia hipotezy, że za objawy depresyjne odpowiedzialne są cytokiny, podawano je zwierzętom laboratoryjnym. Takie cytokiny, jak IL-1 α , TNF- α i IL-2 zawsze wywoływały objawy anhedonii u doświadczalnych szczurów i myszy. Należy podkreślić, że objawy depresyjne obserwowano także u myszy po podaniu LPS, glikoproteiny gp120 HIV, wirusa grypy lub po zakażeniu mikoplazmami. Trudno porównać wyniki obserwacji klinicznych z badaniami na zwierzętach laboratoryjnych ze względu na to, że pacjenci byli ludźmi chorymi, natomiast zwierzęta, którym podawano cytokiny, były klinicznie zdrowe. Do mierzenia zmian behawioralnych u zwierząt i ludzi używane są inne testy, niemniej zarówno obserwacje kliniczne, jak i badania na zwierzętach, wyraźnie wskazują na rolę cytokin w powstawaniu objawów depresyjnych [20, 21].

Wyniki wielu prac świadczą o tym, że stres u zwierząt laboratoryjnych hamuje odporność komórkową, w tym aktywność komórek NK⁴, fagocytozę leukocytów obojętnochłonnych i stymulowaną mitogenezę proliferację limfocytów. W krwi wzrasta

³ interleukin

⁴ natural killer

ilość leukocytów obojętnochłonnych, a spada liczebność limfocytów. Domózgowe podanie szczyrom IL-1 α powoduje powstanie podobnych do indukowanych stresem zmian w odporności komórkowej i humoralnej, następuje zahamowanie aktywności komórek NK, indukowanej mitogenem proliferacji limfocytów i wytwarzania IL-2 oraz wytwarzania IL-1 α przez śledzionowe makrofagi. Domózgowe podanie IL-1 α redukuje też wytwarzanie IgG w odpowiedzi na immunizację antygenami pełnowartościowymi. Immunosupresji indukowanej domózgowym podaniem IL-1 α towarzyszy zwiększone uwalnianie CRH [22–24].

Aktywacja układu odpornościowego u pacjentów z depresją

Badania z zakresu psychoimmunologii koncentrują się na analizie subpopulacji leukocytów krwi osób chorych na depresję, na ocenie czynników humoralnych, takich jak cytokiny, rozpuszczalne receptory dla cytokin, białka ostrej fazy. Badano też wytwarzanie cytokin w stymulowanych mitogenami hodowlach leukocytów krwi osób chorych. Wykryto podwyższone stężenia składników dopełniacza (C3 i C4), immunoglobuliny M, niektórych białek ostrej fazy: haptoglobiny, α 1-antytrypsyny, α 1 i 2 makroglobuliny, α 1 kwaśnej glikoproteiny, oraz obniżenie stężenia negatywnych białek ostrej fazy [25–27]. U pacjentów chorych na depresję wykryto w plazmie wysokie stężenia niektórych cytokin i ich receptorów: IL-6, sIL-6R, IL-2R, IL-1, IL1ra i IFN- α , których poziomy korelowały z wysokim stężeniem pozytywnych białek ostrej fazy [28–36]. Depresja charakteryzuje się też wzrostem aktywności fagocytarnej monocytów. Po leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi stwierdza się normalizację wielu wymienionych wyżej parametrów immunologicznych. Objawy aktywacji immunologicznej, takie jak podwyższenie poziomu IL-6 i białek ostrej fazy, są najsilniejsze u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Badanie stężenia cytokin, ich receptorów i białek ostrej fazy w supernatantach leukocytów indukowanych *in vitro* mitogenem wykazały nadmierne wytwarzanie IFN- α i sIL-2R u pacjentów z depresją, zwłaszcza w ostrej fazie choroby, i normalizację tych parametrów po intensywnym leczeniu i poprawie parametrów klinicznych [37–39]. W piśmiennictwie można spotkać prace, których wyniki świadczą o immunosupresji pacjentów z depresją. U pacjentów chorych na depresję stwierdzono obniżenie liczby limfocytów, obniżoną zdolność do ich proliferacji pod wpływem mitogenów oraz obniżoną aktywność komórek NK [40]. Weizman i współpracownicy [41] donieśli o zmniejszonym wytwarzaniu IL-1 α , IL-2 i IL-3 w stymulowanych mitogenem leukocytach pacjentów z depresją w porównaniu z dobraną pod względem wieku i płci grupą kontrolną ludzi zdrowych. Te zmiany także uległy normalizacji po leczeniu. Pomimo rozbieżności w danych z piśmiennictwa, większość wyników wskazuje na aktywację immunologiczną u pacjentów z depresją [42, 43].

Zastosowanie metod cytometrii przepływowej wykazało u pacjentów chorych na depresję istotne zmiany w subpopulacjach limfocytów krwi, w tym wzrost ogólnej liczebności leukocytów, limfocytów pomocniczych CD4+, limfocytów T pamięci (CD4+, CD45RO+), aktywowanych limfocytów T (CD25+ i HLA-DR+), oraz zmiany w subpopulacjach limfocytów B. Zmiany te świadczą o aktywacji układu

odpornościowego. Wykryto także symptomy autoimmunizacji w postaci przeciwciał skierowanych przeciw serotoninie, receptorowi serotoninowemu i gangliozydom, świadczące o reakcjach autoagresyjnych skierowanych przeciw układowi serotonergicznemu [4, 38, 44].

Bardzo mało jest prac, które analizują parametry immunologiczne w różnych typach depresji. Wykazano w nich np. różnice w surowiczym stężeniu IL-1 β w typowej depresji w porównaniu z atypową, charakteryzującą się apatią, zaburzeniami wegetatywnymi i nastrojem depresyjno-dysforycznym [45].

Cytokiny i aktywacja osi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN)

Nadmierne wytwarzanie kortykoliberyny (CRH) jest uważane za jedną z głównych patofizjologicznych przyczyn depresji. Aktywacja osi PPN i wynikająca z tego hiperkortyzolemia jest bardzo często obecna u pacjentów z depresją. Przyczyną tego zjawiska jest defekt w mechanizmie hamowania zwrotnego wytwarzania CRH przez kortyzol, co w konsekwencji prowadzi do podwyższenia poziomu kortyzolu. Stwierdzono, że także cytokiny przyczyniają się do aktywacji osi PPN. Wykryto dodatnią korelację między wytwarzaniem IL-1 β przez monocyty a poziomem kortyzolu we krwi. Stwierdzono też aktywację osi PPN przez podaną dożylnie IL-1, IL-6 i TNF- α u gryzoni. Wyniki te sugerują, że hiperkortyzolemia jest wynikiem nadmiernego wytwarzania CRH pod wpływem prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 i IL-6. Fakt, że hiperkortyzolemia występuje łącznie z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych, nie jest zgodny z ogólnie znanymi immunosupresyjnymi właściwościami glikokortykoidów i ich hamującym wpływem na aktywowane komórki i wytwarzanie cytokin prozapalnych. Na przykład glikokortykoidy hamują wytwarzanie IL-1 α na poziomie transkrypcji genu, obniżają stabilność m-RNA *in vitro*, a *in vivo* blokują reakcję gorączkową gryzoni w odpowiedzi na endotoksynę [46–50].

Z powyższych rozważań wynika, że u pacjentów z depresją, obok defektu mechanizmu hamowania zwrotnego wytwarzania CRH przez kortyzol, istnieje także defekt w hamowaniu zwrotnym wytwarzania cytokin przez kortyzol. Ten defekt, jak się przypuszcza, jest jedną przyczyną chorób depresyjnych. Niedawno zwrócono uwagę na rolę dehydrogenazy 11- α hydroksysteroidowej, uczestniczącej w metabolizmie glikokortykoidów. Enzym ten katalizuje konwersję glikokortykoidów do form pozbawionych aktywności, które nie mają zdolności do wiązania się z receptorem steroidowym. Przypuszcza się, że ten enzym może uczestniczyć w obydwu defektach opisanych powyżej, dotyczących działania kortyzolu. Nie wiadomo też, jak leki przeciwdepresyjne wpływają na jego aktywność. Z opublikowanych badań wynika, że leki przeciwdepresyjne ułatwiają przemieszczanie się receptorów glikokortykoidowych z cytoplazmy do jądra i zwiększają indukowaną tymi hormonami transkrypcję genów, czyli zwiększają ich aktywność biologiczną [51, 52].

Niezależnie od wpływu CRH na oś PPN, zwiększone wytwarzanie CRH może odgrywać rolę w zaburzeniach behawioralnych związanych z chorobami depresyjnymi. Tak więc indukowane cytokinami nadmierne wytwarzanie CRH przy defekcie mechanizmów hamowania zwrotnego może być odpowiedzialne nie tylko za przewlekłą

hiperkortyzolemię, ale i behawioralne zaburzenia u pacjentów z depresją.

Inne obserwacje także wskazują na udział nadmiernego wydzielania cytokin na etiologię zaburzeń depresyjnych. Egzogennie podawane cytokiny, takie jak IL-2, IFN- α i TNF- α , osobom zdrowym psychicznie indukują u nich wystąpienie objawów przypominających depresję, takich jak: obniżony nastrój, zaburzenia pamięci oraz motywacji. Objawy te występują bardzo szybko po podaniu i zanikają krótko po zaprzestaniu podawania, są więc efektem działania cytokin, a dokładniej wynikiem zmian biochemicznych w organizmie indukowanym przez cytokiny. Na przykład IFN- α , stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, wywołuje zmiany w układzie serotonergicznym, obniżając poziom serotoniny i tryptofanu w krwi i indukując przemianę tryptofanu do kynureniny [53]. Należy jednak pamiętać, że dawki cytokin podawane pacjentom wielokrotnie przekraczają te, które występują w krwi w warunkach fizjologicznych, a cytokiny podawano osobom chorym najczęściej na chorobę nowotworową. O roli cytokin w depresji pośrednio świadczy też fakt, że zaburzenia depresyjne z dużą częstotliwością występują u pacjentów cierpiących na choroby autoimmunologiczne, takie jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, które zawsze charakteryzują się zwiększonym poziomem cytokin w surowicy [4, 35, 54].

Nie można wykluczyć innej możliwości wyjaśnienia tych obserwacji, a mianowicie, że symptomy depresyjne są częstsze u osób chorych nie z powodu cytokin, ale związane są ze zmianą trybu życia lub są wynikiem chronicznego bólu towarzyszącego chorobie. Niezbędne są dalsze badania mające na celu weryfikację tej hipotezy. Zaburzenia depresyjne występują dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a w wieku podeszłym trzykrotnie częściej. Kobiety wykazują też wyższe niż mężczyźni poziomy aktywacji układu odpornościowego. Okres ciąży i porodu wiąże się z dodatkowym zaburzeniem sieci cytokin, które może odgrywać rolę w wystąpieniu depresji poporodowej.

Związek między sezonem zimowym a depresją został dość dobrze udokumentowany, lecz dopiero niedawno rozpoczęto badania nad wpływem światła słonecznego na epizody depresyjne. Wyniki wskazują, że pacjenci reagujący dobrze na terapię świetlną, reagują też dobrze na leki przeciwdepresyjne. Dowiedziono też, że zimą wzrasta wytwarzanie IFN- α i IFN- β , które mogą brać udział w sezonowym występowaniu depresji [55–57]. Zauważono też sezonowe zmiany w wytwarzaniu serotoniny pozytywnie skorelowane z długością ekspozycji na światło słoneczne [58].

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na uwalnianie cytokin

Zakładając, że nadmierne wytwarzanie cytokin *in vivo*, będące wynikiem działania stresora lub stanu chorobowego, jest przyczyną rozwoju depresji, można przypuszczać, że leki przeciwdepresyjne mogą zmieniać uwalnianie cytokin przez komórki immunologicznie kompetentne lub komórki mózgowe. Badania potwierdziły to przypuszczenie i wykazały, że inkubacja monocytów z klomipraminą, imipraminą, citalopramem *in vitro* hamuje wytwarzanie indukowanych LPS cytokin, takich jak IL-1 α , TNF- α i w mniejszym stopniu IL-6. Preinkubacja limfocytów T z lekami antydepresyjnymi także obniża wytwarzanie IL-2 i IFN- β przez te komórki. W hodowli

komórek krwi zdrowych osób kломipramina i sertralina hamują wytwarzanie IFN- α , podczas gdy podwyższają wytwarzanie IL-10, cytokiny znanej ze swych właściwości przeciwzapalnych [32, 59–61].

Do tej pory nie wykonano jednak badań nad działaniem leków przeciwdepresyjnych na sieć cytokin in vivo, w organizmie człowieka lub zwierząt laboratoryjnych, choć wykazano, że przewlekłe podawanie amitryptyliny blokowało gorączkową odpowiedź królików na podanie LPS, co pośrednio wskazuje na obniżenie wytwarzania niektórych cytokin. Przeciwny do oczekiwanego efekt leków antydepresyjnych obserwowano w mózgu zwierząt, którym przez długi czas podawano leki przeciwdepresyjne, takie jak imipramina, fluwoksamina i maprotylina. Zaobserwowano wzrost stężenia m-RNA dla IL-1ra i słabiej zaznaczony wzrost stężenia m-RNA dla IL-1 α w wielu regionach mózgu szczura, w tym w podwzgórzu, hipokampie, korze i pniu mózgu. Przypuszcza się, że leki przeciwdepresyjne mogą usuwać objawy depresji przez hamowanie wytwarzania cytokin w komórkach immunologicznie kompetentnych lub przez zwiększenie wytwarzania w mózgu antagonistów cytokin, np. IL-1ra, który może blokować działanie IL-1 w mózgu. W innej pracy wykazano hamowanie przez rolipram wielu cytokin wytwarzanych przez autoreaktywne limfocyty T, i w końcowym efekcie hamowanie przez ten lek rozwoju autoimmunologicznego zapalenia mózgu. Jest to dodatkowe potwierdzenie działania leków antydepresyjnych na komórki immunologicznie kompetentne [20, 24, 37, 38].

Diëu öcñëçñâ d'dë äld'dlññčë

Nïäldéríël

Eëçíç+lnëçl č yënd'ldcëlinreüüü čññëlääríç' íf cëäñíüö d'tëççüäríñ, +ñí äld'dlññč' ná' çrír n' dñññë eñölinrdöçë ä núäidñel' eđiäc ilëññdúö öcñëçñâ č äléçñä ñññíë öřçü, f' nřëçl n' řë-ñčäçřöçlé d'ñäöäđiäi – äčd'ioçřdñí – ířädñí+í+íçëñälé ññč (DÄI). Ä öñäl ířäçñälíçé ññel+lií, +ñí řëñčäçřöç' cëmóññé ñcññléü, nřëçl eřë č ññdlññ, čñäöçdöln äçöläçíçdçññëçl č ilädiöçëç+lnëçl ççëñíç' ö éřäidññíüö cëäñíüö č eñälé. Öälëç+liçl öcñëçñâ ä ññälñ íf ññdlññ cëç éí ýíäñälíüé öřëñíç, äëç' iüçé č, äñçëñíç, d'dñäöçdöçüçé, eñçlñ čñäöçdñññü ñcëd'ñëü äld'dlññčë. Öälëç+liíř' ñlëçlöç' eñdñëçëçäldíř ä eñçäö ö+řäññäöln ä čñäöçdñññüö, ilëññdúçë öcñëçñíçë, äçöläçíçdçññë-çö ççëñíç' ö č ilädiöçëç+lnëçö d'dñölnñřö.

Ddññäñäld'dññçäñüü d'dld'rdññü d'dññçñäñäññäöññ čñäöçdñññüö öcñëçñíçë, äld'dlññçäñüé ñcëd'ñíçë d'öññé d'ñëö+liç' d'ññäñäñç' eñçäö äñd'řëçññëüüçë d'dññçäñäñd'řëçññëüüçë öcñëç-çířëç.

Nřëçë äädrçíë eñçlñ ířëñé äñäñëüñ eññäí yënd'ldcëlinreüüü äñççññlëüññä, +ñíäü d'dñä'd'řëçññü, +ñí cëöñíř' ñcñññëř çädrññ äñëüřöť dñëü ä ýñçíçäçë äld'dlññčë č, +ñí öcñëçñíçü ö+řäññäöññ ä ilädiöçëç+lnëçö, äçöläçíçdçññëçö č ýíäñçdçñññäç+lnëçö ççëñíç' ö äñ ädlé' ýññé äñlëçíç.

Zytokinenrolle in der Depression

Zusammenfassung

Klinische Forschungen und Experimente auf den Tieren zeigen auf die Tatsache, dass die Depression mit dem Anwachsen von Serumkonzentration mancher Zytokinen und Akuten - Phase - Proteine und mit der Aktivierung der hypothalamisch-pituitär-adrenalen Achse verbunden ist. Es wurde festgestellt, dass die Aktivierung des Immunsystems, ähnlich wie Streß, die behavioralen und neurochemischen Veränderungen bei Labortieren und Menschen induziert. Eine übermäßige Herstellung von Zytokinen als Antwort auf Streß oder einen endogenen au-

slösenden Faktor kann die Symptome der Depression induzieren. Die größere Sekretion von Kortikoliberin im Gehirn nimmt an den behavioralen und neurochemischen Veränderungen teil, die durch manche Zytokinen induziert werden. Die antidepressiven Medikamente wirken den depressiven Symptomen entgegen, die durch Zytokinen induziert werden, indem sie die antiphlogistischen und proinflammistischen Zytokinen in Gleichgewicht bringen. Es gibt also genügend experimentelle Beweise, um zu vermuten, dass das Immunsystem eine große Rolle in der Ätiologie der Depression spielt und dass die Zytokinen an den neurochemischen, behavioralen und endokrinologischen Änderungen während dieser Krankheit teilnehmen.

Le rôle de cytokines dans la dépression

Résumé

Les recherches cliniques et expérimentales sur les animaux indiquent que la dépression est liée avec l'accroît de la concentration de certaines cytokines et protéines de la phase aiguë ainsi qu'avec l'activation de l'axe – hypothalamus – hypophyse cérébrale – glandes surrénales. On constate que l'activation du système immunologique ainsi que le stress conduisent aux changements comportementaux et neurochimiques chez les animaux et les hommes. L'hypersécrétion des cytokines comme réaction au stress ou au autre facteur endogène peut causer les symptômes de la dépression. L'hypersécrétion de corticolibérine (CRH) dans la cervelle contribue aux changements causés par les cytokines. La thérapie des antidépresseurs réagit contre les symptômes de la dépression en rétablissant l'équilibre de cytokines pro et anti-inflammatoires. On a donc suffisamment des preuves que le système immunologique joue un rôle important dans l'étiologie de la dépression ainsi que les cytokines participent aux changements neurochimiques, comportementaux et endocrines au cours de cette maladie.

Piśmiennictwo

1. Solomon GF, Moos RH. *Emotions, immunity, and disease: A speculative theoretical integration*. Arch. Gen. Psychiatry 1964; 11: 657–674.
2. Corrigan FM. *Depression: immunological resignation of the will to live?* Med. Hypotheses 1998; 50: 9–18.
3. Maes M, Smith RS. *Fatty acids, cytokines, and major depression*. Biol. Psychiatry 1998; 34: 313–314.
4. Maes M, Smith R, Scharpe S. *The monocyte-T-lymphocyte hypotheses of major depression*. Psychoneuroendocrinol. 1995; 20: 111–116.
5. Smith RS. *The macrophage theory of depression*. Med. Hypotheses 1991; 35: 298–306.
6. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M. *Cytokiny i ich zastosowanie kliniczne*. Wrocław: Volumed; 1997.
7. Robak T. *Biologia i farmakologia cytokin*. Warszawa, Łódź: PWN; 1995.
8. Connor TJ, Leonard BE. *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders*. Life Sc. 1998; 62: 583–606.
9. Hopkins SJ, Rothwell NJ. *Cytokines and the nervous system. I. Expression recognition*. Trends Neurosc. 1995; 18: 83–88.
10. Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez P. *Interleukin-1 alpha in blood has direct access to cortical brain cells*. Neurosc. Lett. 1993; 163: 41–44.
11. Lavicky J, Dunn AJ. *Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and prefrontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis*. J. Neurochem. 1993; 60: 602–612.
12. Lavicky J, Dunn AJ. *Endotoxin administration stimulates cerebral catecholamine release in*

- freely moving rats as assessed by microdialysis.* J. Neurosc. Res. 1995; 15: 407–413.
13. Fleshner M, Goehler LE, Hermann J, Relton JK, Maier SF, Watkins LR. *Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated.* Brain Res. Bull. 1995; 37: 605–610.
 14. Dyr W. *Psychoneuroimmunologiczne oddziaływanie cytokin w ośrodkowym układzie nerwowym.* Wiad. Psychiatr. 2002; 5: 33–37.
 15. Yirmiya R. *Endotoxin produces a depressive-like episode in rats.* Brain Res. 1996; 711: 163–174.
 16. Yirmiya R. *Behavioral and psychological effects of immune activation: Implications for depression due to a general medical condition.* Curr. Op. Psychiatry 1997; 10: 470–476.
 17. Young MR, Matthews JP. *Serotonin regulation of T cell subpopulations and of macrophage accessory function.* Immunol. 1995; 84: 148–152.
 18. Pauli S, Linthorst AC, Reul JM. *Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioural activity, body temperature and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in the rats.* Eur. J. Neurosc. 1998; 10: 868–878.
 19. Konan KW, Taylor MW. *Importance of the two interferon-stimulated response element (ISRE) sequences in the regulation of human indoleamine 2,3-dioxygenase gene.* J. Biol. Chem. 1996; 271: 19140–19145.
 20. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. *Effects of antidepressants on cytokine production and action.* Brain. Behav. Immun. 2002; 16: 569–574.
 21. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demendts P, Janca A, Scharpe S, Smith RS. *The effect of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety.* Cytokine 1998; 10: 313–318.
 22. Irwin M. *Neuroimmunology of disordered sleep in depression and alcoholism.* Neuropsychopharmacol. 2001; 25, suppl.: 45–49.
 23. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Charpe S, Suy E. *Interleukin-1 α : A putative mediator of HPA-axis hyperactivity in major depression?* Am. J. Psychiatry 1993; 150: 1189–1193.
 24. Shen Y, Connor TJ, Nolan Y, Kelly JP, Leonard BE. *Differential effect of chronic antidepressant treatment on lypopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat.* Life. Sc. 1999; 65: 1773–1786.
 25. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Bosmans E, Pollet H, Wiktorowicz K. *Increased levels of alpha-1-acid glycoprotein and IL-6 in refractory depression.* Depr. 1995; 3: 170–175.
 26. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Concentrations and microheterogeneity glycoproteins of alpha-1-acid glycoprotein in major depression.* J. Affec. Disord. 1996; 39: 149–155.
 27. Song C, Dinan T, Leonard BE. *Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls.* J. Affec. Disord. 1994; 30: 283–288.
 28. Brambilla F, Maggioni M. *Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder.* Acta Psychiatr. Scand. 1998; 97: 309–313.
 29. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. *Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: Comparison between acute state and after remission.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1997; 247: 228–233.
 30. Inglot A, Leszek J, Piasecki E, Sypuła. *A Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders.* Biol. Psychiatry 1994; 35: 464–473.
 31. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zięba A, Dudek D, Nowak G, Maes M. *Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission.* Pol. J. Pharmacol. 2000; 52: 237–241.

32. Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D, Maes M. *Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma-interleukin-10 production ratio.* J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 199–206.
33. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. *Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression.* Cytokine 1997; 9: 853–858.
34. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. *Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression.* J. Affect. Disord. 1995; 34: 301–309.
35. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche B, Cosyns P. *Increased neopterin and interferon- α secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: Further evidence for activation of cell-mediated immunity.* Psychiatr. Res. 1994; 54: 143–160.
36. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH. *Raised levels of plasma IL-1 beta in major and postviral depression.* Acta Psychiatr. Scand. 2001; 103: 161–162.
37. Maes M, Song C, Lin AH, Bonaccorso S, Kenis G, De Jong R, Bosmans E, Scharpe S. *Negative immunoregulatory effects of antidepressants: Inhibition of interferon- α and stimulation of interleukin-10 secretion.* Neuropsychopharmacol. 1999; 20: 370–379.
38. Maes M, Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Bril T, Demedts P, Wauters A, Neels H. *Immune disturbances in treatment-resistant depression: modulation by antidepressive treatments.* Human Psychopharmacol. 1997; 12: 153–162.
39. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Cytokine production and serum proteins in depression.* Scand. J. Immunol. 1995; 41: 534–538.
40. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Increased CD56⁺ natural killer cells and related cytokines in major depression.* Clin. Immunol. Immunopathol. 1996; 78: 83–85.
41. Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H. *Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment.* Biol. Psychiatry 1995; 35: 42–47.
42. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. *Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis.* J. Psychiatr. Res. 1999; 33: 407–418.
43. Hickie I, Hickie C, Bennett B, Wakefield D, Silove D, Mitchell P, Lloyd A. *Biochemical correlates of in vivo cell-mediated immune dysfunction in patients with depression: a preliminary report.* Int. J. Immunopharmacol. 1995; 17: 685–690.
44. Służewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. *Indicators of immune activation in major depression.* Psychiatr. Res. 1996; 64: 161–167.
45. Anisman H, Ravidran AV, Griffith J, Merali Z. *Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features.* Mol. Psychiatry 1999; 4: 182–188.
46. Johnson RW, Propes MJ, Shavit Y. *Corticosterone modulates behavioural and metabolic effects of lipopolysaccharide.* Am. J. Physiol. 1996; 270: 192–198.
47. Miller GE, Cohen S, Herbert TB. *Pathways linking major depression and immunity in ambulatory female patients.* Psychosom. Med. 1999; 61: 850–860.
48. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. *Chronic physiological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model.* Health Psychol. 2002; 21: 531–541.
49. Owens MJ, Nemeroff CB. *Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor.* Pharmacol. Rev. 1991; 43: 425–473.
50. Riad M, Mogos M, Thangathurai D, Lumb PD. *Steroids.* Curr. Opin. Crit. Care 2002; 8: 281–

284.

51. Joels M. *Steroid hormones and excitability in mammalian brain*. Front. Neuroendocrinol. 1997; 18: 2–48
52. Seckl JR. *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action?* Front. Neuroendocrinol. 1997; 18: 49–99.
53. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H, Maes M. *Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system*. J. Clin. Psychopharmacol. 2002; 22: 86–90.
54. Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Glaser R. *Psychoneuroimmunology: Psychological influences on immune function and health*. J. Consult. Clin. Psychol. 2002; 70: 537–547.
55. Capuron L, Ravaut A. *Prediction of the depressive effect of interferon alpha by the patient's initial affective state*. New Eng. J. Med. 1999; 340: 1370.
56. Iv EC. *Interferons: potential roles in affect*. Med. Hypoth. 2001; 56: 558–566.
57. Katilla H, Cantell K, Appelberg B, Rimon R. *Is there a seasonal variation in the interferon-producing capacity of the healthy subjects?* J. Interferon Res. 1993; 13: 267–269.
58. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. *Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain*. Lancet 2002; 360: 1840–1842.
59. Bluth RM, Castanon N, Pousset F, Bristow A, Ball C, Lestage J, Michaud B, Kelley KW, Danzer R. *Central injection of IL-10 antagonizes the behavioural effects of lipopolysaccharide in rats*. Psychoneuroendocrinol. 1999; 24: 301–311.
60. Służewska A, Rybakowski J, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Interleukin 6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine*. Ann. N.Y.Acad. Sc. 1995; 762: 474–476.
61. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. *Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 β and TNF- α release in human blood monocytes and IL-2 and interferon- γ in T cells*. Immunopharmacol. 1996; 34: 27–37.

Otrzymano: 2.01.2003

Zrecenzowano: 19.03.2003

Przyjęto do druku: 7.04.2003

Adres: Martyna Kandefer-Szerszeń
Zakład Wirusologii i Immunologii
Uniwersytet M. Curie-Skłodowskiej
20-033 Lublin, ul. Akademicka 19
tel: 81 537 59 36, fax 81 537 59 59
e-mail: kandem@biotop.umcs.lublin.pl