

Wykładniki przewlekłej aktywacji prozapalnej układu odpornościowego w depresji

Indicators of the persistent pro-inflammatory activation of the immune system in depression

Wiesław Jerzy Cubała¹, Beata Godlewska¹, Piotr Trzonkowski²,
Jerzy Landowski¹

¹ Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych
Katedry Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Landowski

² Katedra Histologii i Immunologii AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Myśliwski

Summary

The aetiology of depression remains tentative. Current hypotheses on the aetiology of the depressive disorder tend to integrate monoaminergic, neuroendocrine and immunological concepts of depression. A number of research papers emphasise the altered hormonal and immune status of patients with depression with pronounced cytokine level variations. Those studies tend to link the variable course of depression in relation to the altered proinflammatory activity of the immune system. The results of the studies on the activity of the selected elements of the immune system are ambiguous indicating both increased and decreased activities of its selected elements. However, a number of basic and psychopharmacological studies support the hypothesis of the increased proinflammatory activity of the immune system in the course of depression which is the foundation for the immunological hypothesis of depression. The aim of this paper is to review the functional abnormalities that are observed in depression focusing on the monoaminergic deficiency and increased immune activation as well as endocrine dysregulation. This paper puts together and discusses current studies related to this subject with a detailed insight into interactions involving nervous, endocrine and immune systems.

Słowa klucze: depresja, immunologia, etiologia depresji

Key words: depression, immunology, aetiology of depression

Etiologia depresji jest złożona i niecałkowicie poznana. Depresja może mieć przebieg zarówno epizodyczny, z całkowitą remisją lub długimi okresami bezobjawowymi, jak i nawracający, z krótkimi okresami pomiędzy poszczególnymi epizodami. W krańcowych przypadkach przybiera charakter przewlekły, oporny na leczenie. Coraz większa liczba doniesień wspiera immunologiczną hipotezę depresji, która podkreśla znaczenie układu odpornościowego w etiologii tej choroby, wskazując na rolę cytokin

w zmianach behawioralnych, w obrębie układów neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w obserwowanych zmianach endokrynych, a zmienny przebieg zaburzeń depresyjnych tłumaczy tkwiącymi u ich podłoża mechanizmami zapalnymi i zaburzeniami immunologicznymi.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obecnych poglądów dotyczących wykładników aktywacji układu odpornościowego w depresji oraz wskazanie czynnościowej integracji pomiędzy układami nerwowym, odpornościowym i endokrynym wraz z ich wzajemnie zaburzaną funkcją w przebiegu tej choroby.

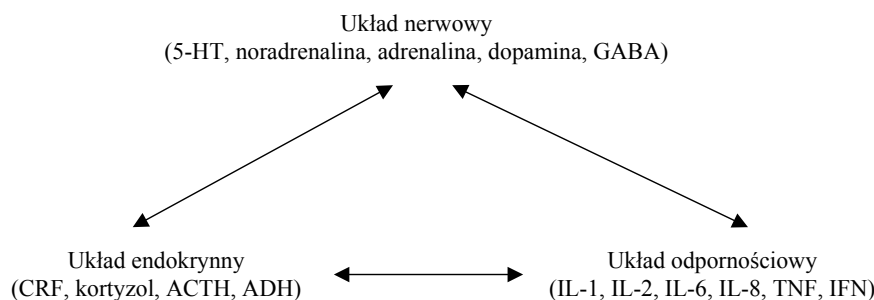
Jedność czynnościowa układów nerwowego, odpornościowego oraz endokrynnego

Współczesne modele patogenetyczne depresji opierają się na hipotezie monoaminergicznej, podkreślającej dysfunkcję w zakresie neuroprzekaźnictwa serotonergicznego i noradrenergicznego, oraz na związanej z nią hipotezie psychoneuroendokrynologicznej, dotyczącej dysfunkcji osi: układ limbiczny – podwzgórze – przysadka – nadnercza (LPPN), wynikającej z wadliwej funkcji receptorów mineralo- i glikokortykoidowych (MR, ang. mineralocorticoid receptor; GR, ang. glucocorticoid receptor). W szeregu badań wykazano jednocześnie, że w przebiegu depresji istotną rolę odgrywają procesy immunologiczne o charakterze zapalnym [1, 2, 3, 4, 5] i jest prawdopodobne, że mają one ważną rolę w regulacji funkcjonowania osi LPPN [1].

Obecnie mija czterdzieści lat, od kiedy Solomon i Moos wprowadzili termin „psychoimmunologia” na określenie gałęzi wiedzy badającej wzajemne powiązania między układem nerwowym, układem odpornościowym a funkcjami psychicznymi [6]. Przestankami, które skłoniły badaczy do utworzenia tego terminu, były między innymi zaobserwowane zmiany poziomu przeciwciał u zwierząt poddanych działaniu różnych stresorów [7]. Szereg badań klinicznych oraz z zakresu nauk podstawowych dowodzi, że depresja wiąże się ze zmianami w stężeniu cytokin w osoczu [8, 9, 10]. Większość obserwacji wskazuje na aktywację układu odpornościowego w depresji, polegającą na zwiększonej syntezie i sekrecji białek ostrej fazy oraz wzroście syntezy i stężenia cytokin prozapalnych [1, 11, 12].

Funkcja trzech układów: nerwowego, odpornościowego oraz endokrynnego ulega w depresji zaburzeniu [1, 11, 12]. W wielu badaniach udowodniono, że stanowią one czynnościową całość, pełniąc integrującą rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Struktury układu odpornościowego, takie jak węzły chłonne, grasica czy szpik kostny, mają unerwienie autonomiczne, a na powierzchni komórek układu odpornościowego znajdują się receptory dla neuroprzekaźników. Wiadomo również, że uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w obrębie lewej półkuli mózgowej, hipokampu i podwzgórza, wpływa na czynność grasicy i produkcję limfocytów T [13]. Układy te wzajemnie komunikują się i oddziałują na siebie dzięki neuroprzekaźnikom, hormonom oraz cytokinom, a zaburzenia w obrębie jednego z nich wpływają na funkcjonowanie pozostałych [14]. Interakcje zachodzące pomiędzy trzema układami widoczne są w rozkładzie odpowiadających im receptorów. Receptory dla cytokin występują razem z receptorami dla neuroprzekaźników na tych samych komórkach

[2, 15, 16, 17]. Receptory dla IL-1 (interleukina, ang. interleukin), IL-2, IL-6 i TNF-alfa (czynnik martwicy nowotworu, ang. tumor necrosis factor) obecne są w obrębie struktur wzgórza i hipokampu, a IL-1, IL-6 i TNF są w sposób ciągły wytwarzane w niewielkich stężeniach w neuronach i gleju [18, 19]. Wiadomo również, że neuroprzekazniki wpływają na syntezę i wydzielanie cytokin. Noradrenalina stymuluje sekrecję IL-6 z astrocytów, a na powierzchni komórek układu odpornościowego znajdują się receptory dla neuroprzekazników (noradrenaliny, dopaminy, adrenaliny, acetylocholino, serotoniny, kwasu gamma-aminomasłowego i endorfin) [1] (rys. 1). W obrębie układu odpornościowego znajdują się również receptory dla hormonów, np. dla kortykoliberyny, hormonu zaangażowanego zarówno w procesy zapalne, jak i mechanizmy stresu.



Rys. 1. Wzajemna zależność pomiędzy układami odpornościowym, nerwowym oraz endokrynnym

Wzmocniona aktywność układu odpornościowego w depresji

Całościowe ujęcie problemu immunologicznej hipotezy depresji wydaje się przemawiać za tym, że układ odpornościowy chorych na depresję znajduje się nieustannie w stanie patologicznej gotowości prozapalnej [1, 8, 9, 10, 11, 12].

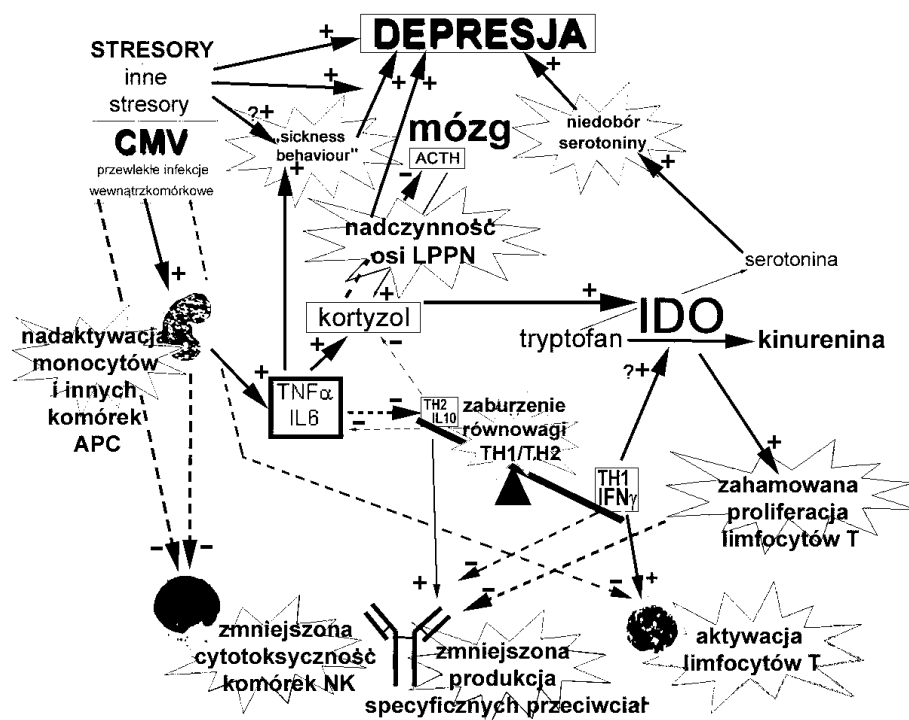
W świetle tej hipotezy osoby z depresją wykazują charakterystyczną dla stanów zapalnych odpowiedź ostrej fazy, czego wykładnikiem jest wzrost stężenia białek ostrej fazy: białka C-reaktywnego (CRP, ang. C-reactive protein), kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP, ang. alpha-1-acid glycoprotein) czy alfa-chymotrypsyny (ACT, ang. alpha-chymotrypsin), haptoglobiny, alfa-1-antytrypsyny, alfa-1-makroglobuliny, alfa-2-makroglobuliny, oraz zmiana ich struktury (tzw. mikroheterogenność). Widoczny jest wzrost stężenia składników C3 i C4 układu dopełniacza indukowany podwyższonym poziomem PGE2 (prostaglandyna E2, ang. prostaglandin E2) [20]. Stwierdza się nadmierną sekrecję cytokin prozapalnych: IL-1 i IL-6. U osób z depresją obserwuje się dodatnią korelację pomiędzy wysokim stężeniem w osoczu niektórych cytokin prozapalnych i receptorów dla nich (IL-6, sIL-6R, IL-2R, IL-1beta, IFN-gamma) a stężeniem białek ostrej fazy [1, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Jednocześnie zmianom tym towarzyszą objawy nadmiernej aktywacji osi LPPN, jak wzrost wydzielania kortykoliberyny (CRH, ang. corticotropin-releasing hormone) oraz hiperkortyzolemia [1, 11, 12].

Z badań epidemiologicznych wiadomo, że stres wywołany chorobą somatyczną zwiększa ryzyko wystąpienia depresji, co koresponduje z obserwacjami dotyczącymi zwiększonego ryzyka depresji w populacji pacjentów po zawale serca, udarze mózgu czy w okresie poporodowym. Obserwacja ta w sposób istotny wskazuje również na rolę mechanizmów psychoimmunologicznych w depresji [33]. W chorobach somatycznych, przebiegających ze zwiększoną aktywnością układu odpornościowego i widoczną reakcją zapalną, ryzyko depresji jest znacząco wyższe. Obejmuje to zarówno choroby o podłożu infekcyjnym – infekcja HSV (wirus opryszczki pospolitej, ang. herpes simplex virus), HIV (ludzki wirus nabytego upośledzenia odporności, ang. human immunodeficiency virus), wirus Borna, wirus grypy, jak i nieinfekcyjnym – choroby autoimmunologiczne, stwardnienie rozsiane czy choroba Alzheimera. Wiadomo również, że w przebiegu zaburzeń somatycznych, w których obserwuje się wzmożoną syntezę cytokin prozapalnych, widoczne są cechy zespołu depresyjnego lub oznaki wyższego ryzyka zachorowania na depresję. Objawy depresji w odpowiedzi na podniesione stężenie cytokin prozapalnych w chorobach somatycznych zostały nazwane „zachowaniem chorobowym” (z ang. „sickness behaviour”) [34, 35]. W naszych badaniach stwierdziliśmy, że u ludzi po 65 roku życia przewlekłe nosicielstwo wirusa CMV (wirus cytomegalii, ang. cytomegalovirus) korelowało z wystąpieniem depresji i charakterystyczną aktywnością prozapalną opisywaną w układzie odpornościowym osób dotkniętych tą chorobą (rys. 2). Aktywność prozapalna w tym badaniu była także związana z hamowaniem aktywności komórek NK (ang. natural killer), zmniejszoną produkcją specyficznych przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie oraz zwiększoną aktywnością limfocytów T [36].

Postulowana aktywacja układu odpornościowego ma być odpowiedzialna za wytwarzanie cytokin, takich jak interleukiny i interferony produkowane przez komórki układu odpornościowego [1, 11, 12]. W depresji cytokiny modulują funkcję mózgu, wpływając na wzorzec snu, łaknienie, funkcje poznawcze oraz czynność osi LPPN. Związek pomiędzy osią LPPN a układem odpornościowym jest postulowany od lat 80. [12, 37]. Oś LPPN stymulowana jest na wszystkich piętrach cytokinami prozapalnymi IL-1 i IL-6 [38]. Jednocześnie glikokortykoidy wydzielane w wyniku stymulacji osi LPPN oddziałują immunosupresyjnie. Glikokortykoidy zmniejszają syntezę IL-1 i IFNów (interferon) – co osłabia migrację neutrofilów – oraz liczbę eozynofili. W szeregu badań psychoimmunologicznych depresji wykazano następujące zmiany w aktywności układu odpornościowego [39, 40, 41, 42]:

- wzrost we krwi obwodowej liczby monocytów oraz aktywowanych limfocytów T
- zwiększoną sekrecję neopteryny (wskaźnika stanu zapalnego) oraz prostaglandyn, szczególnie immunosupresyjnej PGE2
- wzrost indeksu CD4+/CD8+ w populacji limfocytów T
- wzrost podstawowego poziomu cytokin prozapalnych, jak IL-6, IL-8 [22, 43, 44, 45]
- wzrost produkcji cytokin pozapalnych, takich jak IL-1beta, IL-6 i IFN-gamma w odpowiedzi na mitogen [28, 44, 46, 47, 48, 49].

Zwiększona produkcja i sekrecja cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 oraz IFN-gamma, może odgrywać istotną rolę w indukcji, przebiegu oraz remisji depresji.



Rys. 2. Możliwy wpływ układu odpornościowego na wystąpienie depresji

Przewlekłe infekcje patogenami wewnątrzkomórkowymi powodują stan podwyższonej aktywności prozapalnej, widoczny pod postacią wysokich poziomów cytokin prozapalnych. Nadczynność osi LPPN i jednocześnie zbyt niski poziom immunosupresyjnych limfocytów T produkujących interleukinę 10 nasilają ten stan. Niski poziom limfocytów T IL-10+ zmienia także równowagę IFN- γ /IL-10+, co w konsekwencji nasila kinureninowy szlak metabolizmu tryptofanu i wywołuje lub pogłębia niedobór serotoniny w układzie nerwowym. Oddziaływania aktywujące zaznaczono ciągłymi strzałkami ze znakiem '+', oddziaływania hamujące jako strzałki narysowane linią przerywaną ze znakiem '-'. Intensywność oddziaływań jest proporcjonalna do grubości strzałek [35].

Cytokiny te powodują zwiększenie aktywności układu odpornościowego [4, 40, 41], co może odgrywać istotną rolę w przebiegu epizodu depresji. Z badań na gryzoniach wiadomo, że nagłe podanie lub przewlekłe podawanie LPS (lipopolisacharyd, ang. lipopolysaccharide), IL-1 i IL-6 może powodować zachowanie odpowiadające zwierzęcym modelom depresji, w którym obserwuje się utratę łaknienia, utratę masy ciała, zaburzenia snu, ograniczenie zachowań stadnych, ograniczenie aktywności ruchowej oraz eksploratywnej [5]. W badaniach na szczurach wykazano, że zwierzęta te ekspozycje w sposób systematyczny na działanie prądu, narażone w sposób ciągły na impulsy o charakterze awersyjnym, mają wyższe stężenia IL-6 w osoczu [50]. Wykazano też, że po ośmiotygodniowej ekspozycji na nieprzewidywalny stres o łagodnym nasileniu sprowokowany zostaje u nich zwierzęcy model depresji, w którym stwierdza

się zwiększoną gotowość splenocytów do produkcji IL-1 i IL-2 [51]. Ekspozycja na stres wiąże się u zwierząt ze zwiększoną produkcją także innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 i IL-6. Można więc przypuszczać, że odpowiedź zapalna spowodowana zwiększonym wydzielaniem cytokin prozapalnych odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi na stres [52].

Odkrycia te sugerują, że cytokiny prozapalne są bezpośrednio zaangażowane w mechanizmy adaptacji do stresu. Czynniki zewnętrzne mają wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego, a sekrecja cytokin prozapalnych bierze udział wraz z układem psychoneuroendokrynnym w utrzymaniu homeostazy. Epizod depresji może zostać sprowokowany ekspozycją na stres. Jednocześnie wiadomo, że ekspozycja na stres powoduje aktywację czynników prozapalnych. Można więc wysunąć hipotezę, że nadmierna produkcja cytokin prozapalnych, wywołana ekspozycją na stres, odgrywa, wraz z regulacją neurohormonalną osi LPPN oraz osi podwzgórze – przysadka – tarczyca (PPT), rolę w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych. Hipoteza immunologicznej, zapalnej patogenezy depresji daje dobre wyjaśnienie etiopatogenezy depresji zarówno w kontekście psychospołecznym (stres zewnętrzny), jak i somatycznym (stres wewnętrzny, ustrojowy). Można podejrzewać, że wykładnikami toczącej się reakcji zapalnej w przebiegu depresji są zaburzenia w regulacji glikokortykoidowej. Hipoteza ta znajduje potwierdzenie w badaniach wykazujących dodatnią zależność pomiędzy podstawowym stężeniem kortyzolu a stężeniem IL-6 oraz produkcją IL-1beta i stężeniami kortyzolu, obserwowanymi w DST (test deksametazonowy, ang. dexamethasone suppression test) [46, 48].

Z obserwacji chorych leczonych podawanymi egzogennie cytokinami, np. IFN-alfa w leczeniu WZW typu C (wirusowe zapalenie wątroby), wiadomo, że prezentują oni objawy zespołu depresyjnego, takie jak obniżenie nastroju, skargi o charakterze somatycznym, upośledzenie funkcji poznawczych, zaburzenia uwagi oraz utrudnioną zdolność w podejmowaniu działań celowych. Objawy te mają charakter przejściowy i ustępują po zaprzestaniu terapii, co świadczy o ich prawdopodobnym związku przyczynowym. Postuluje się tu wpływ IFN-alfa na metabolizm tryptofanu, polegający na przestawieniu go na tor kinureninowy, co wiąże się z dysfunkcją w obrębie układu serotonergicznego [53]. Początkowo jednak zmiany w układzie serotonergicznym w depresji wiązano jedynie z glikokortykoidami, co nosi nazwę tzw. „hipotezy Curzona” [54]. Rzeczywiście, glikokortykoidy mają wpływ na różne elementy układu serotonergicznego. Podwyższony poziom tych hormonów aktywuje pyrolazę wątrobową, która metabolizuje tryptofan do kinureniny [55]. Kortykosterydy wpływają też na receptory serotoninowe, zmniejszając gęstość i wrażliwość receptora 5-HT_{1A} [56, 57], zwiększając jednocześnie ekspresję receptora 5-HT₂ w mózgu [58]. Uważa się, że wpływ na receptory nasila dodatkowo efekt deficytu serotoniny powodowany przewagą szlaku kinureninowego.

Przewaga kinureninowego szlaku metabolizmu tryptofanu w depresji może mieć też związek z wysokimi poziomami innej cytokiny obecnej w depresji – IFN-gamma, i jednoczesnymi niskimi poziomami IL-10. Ten sam enzym 2,3-dioksygenaza indolaminy (IDO, ang. indoleamine 2,3-dioxygenase), który w układzie odpornościowym odpowiada za hamowanie proliferacji limfocytów T pod wpływem IFN-gamma (pro-

mując jednocześnie ich podwyższoną aktywność), w układzie nerwowym przedstawia szlak metabolizmu tryptofanu z serotoniny do kinureniny [59] (rys. 2).

Wykazano, że terapia z zastosowaniem interferonu (IFN-gamma) może powodować szereg zmian behawioralnych oraz zaburzenia nastroju, które są analogiczne do niektórych objawów depresji. Leczeni w ten sposób chorzy często skarżą się na objawy anhedonii, utratę łaknienia oraz masy ciała, lęk, wycofanie społeczne, obniżenie napędu psychoruchowego, subiektywne uczucie utraty energii, drażliwość, zaburzenia snu oraz ogólne złe samopoczucie [60]. Cytokiny oraz indukowana przez nie wzmożona aktywność prozapalna wpływają też na inne elementy układu serotonergicznego. W szczególności dotyczy to transportera serotoniny, którego gęstość wzrasta pod wpływem IL-1 oraz TNF-alfa [61, 62]. Efekt ten może być odpowiedzialny za wzmożone usuwanie serotoniny ze szczeliny synaptycznej. IL-1 produkowana miejscowo przez komórki mikrogleju może też hamować produkcję serotoniny przez neurony serotonergiczne, które mają na swojej powierzchni receptory dla IL-1 [63].

Układ odpornościowy wywiera swój efekt również pośrednio poprzez wpływ na produkcję różnorodnych związków biologicznie czynnych. Powszechnie znany stymulujący wpływ cytokin prozapalnych na lokalną i systemową sekrecję prostaglandyn (objawiający się chociażby gorączką) może mieć poważne następstwa. PGE₂, której poziom zwiększa się w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją [64], hamuje przewodzenie w układzie nerwowym [65]. Wydaje się, że sekrecja PGE₂ jest elementem pętli zwrotnej w regulacji układu odpornościowego. Jej podwyższony poziom powoduje charakterystyczną supresję odporności, co ma zmniejszyć aktywność układu odpornościowego, a tym samym zahamować dalszą syntezę PGE₂. Niestety, w depresji PGE₂ hamuje tylko niektóre elementy tego układu, np. aktywność NK i odporność wrodzoną, natomiast oś prozapalna nie poddaje się tej regulacji i dlatego obserwowane stężenia PGE₂ są również wysokie [66]. W konsekwencji, obok objawów depresji, rozwija się też niedobór odporności – czasami poważny na tyle, że może skutkować wymknięciem się spod nadzoru immunologicznego komórek nowotworowych [67]. Także prostacykliny i tromboksany mogą być zaangażowane w patogenezę depresji [68]. Infuzja prostacykliny w celu leczenia zespołu Raynauda może wywołać wystąpienie epizodu depresji [69].

Niewątpliwie depresja wiąże się z nieprawidłową regulacją hormonalną wywołaną między innymi działaniem układu odpornościowego. W przebiegu depresji obserwowane są: nadmierna aktywność osi LPPN, zaburzona funkcja osi PPT z niskim stężeniem TSH (tyreotropina, ang. thyroid-stimulating hormone) oraz zaburzenia w obrębie układu serotonergicznego [38]. IL-1, podana w warunkach eksperymentalnych do mózgu, powoduje zachowania związane z ekspozycją na stres ostry, wpływa na przekąźnictwo monoaminoergiczne, czynność osi LPPN oraz parametry układu odpornościowego. W warunkach *in vivo* u chorych na depresję stwierdzono istotny wzrost sekrecji IL-1beta i opisano zależność o charakterze ujemnego sprzężenia zwrotnego między produkcją IL-1beta a nadmierną czynnością osi LPPN [1]. U kobiet zwiększoną chorobowość z powodu depresji można powiązać z większą aktywnością układu odpornościowego, związaną ze stymulującym działaniem żeńskich hormonów płciowych na układ odpornościowy. Żeńskie hormony płciowe wpływają na proces

dojrzewania limfocytów, regulują przejście leukocytów do tkanek obwodowych, powodują zwiększenie właściwości adhezyjnych leukocytów [70, 71, 72]. W badaniu obejmującym kobiety stosujące jednofazową antykoncepcję hormonalną wykazano, że reakcja układu odpornościowego w odpowiedzi na stres była silniej wyrażona w porównaniu z grupą kobiet nie stosujących antykoncepcji hormonalnej lub grupą mężczyzn, co może sugerować, że estrogeny i pochodne progesteronu mogą zwiększać odpowiedź immunologiczną po ekspozycji na stresor psychologiczny [73].

Farmakoterapia depresji a funkcja układu odpornościowego

Uwzględniając zmiany psychoimmunologiczne w depresji oraz znając wyniki farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi przyjąć można, że powinny one mieć wpływ immunomodulujący. Badania wykazują różnokierunkowe działanie leków przeciwdepresyjnych na stężenia cytokin. Niektóre z nich (wenlafaksyna, imipramina) powodują u zwierząt wzrost stężenia cytokin prozapalnych [8], a inne – zależną od okresu leczenia zmianę w zakresie wykładników aktywacji układu odpornościowego [9]. Większość badań sugeruje jednak, że leki przeciwdepresyjne, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych, wywierają działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne, co może mieć związek z ich efektem terapeutycznym [1]. Z badań *in vitro* wiadomo, że:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wywierają efekt immunosupresyjny zarówno *ex vivo*, jak i *in vivo* [50]
- fluoksetyna powoduje normalizację podwyższonego stężenia osoczowego IL-6 u pacjentów cierpiących z powodu depresji [44]
- łączona terapia fluoksetyną i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi powoduje supresję odpowiedzi ostrej fazy w depresji [74]
- fenelzyna oraz tranilcypromina hamują utylizację kwasu arachidonowego do prostaglandyn silniej aniżeli leki z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych [75, 76]
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne aktywują jeden z najważniejszych enzymów rozkładających prostaglandyny – dehydrogenazę 15-hydroksy-prostaglandyn [77].

W badaniach *in vitro* wykazano, że citalopram, imipramina oraz klomipramina powodują supresję wydzielania IL-1beta oraz TNF-alfa przez monocyty poddane stymulacji [50]. Mechanizm tego działania nie został dokładnie poznany. Przypuszczać można jednak, że w regulację zaangażowany jest układ serotonergiczny. Na powierzchni limfocytów T ekspresji ulegają receptory serotonergiczne (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C}), jak również obecny jest transporter serotoniny. Makrofagi mają specyficzny, podobny do płytkowego, system wychwytu zwrotnego serotoniny [78]. Zmniejszenie się zapasów wewnątrzkomórkowych serotoniny, indukcja IDO, wzrost stężenia zewnątrzkomórkowego serotoniny (5-HT) i/lub blokada receptora 5-HT_{2A/2C} powodują mniejszą aktywność prozapalną układu odpornościowego. Można więc przypuszczać, że wpływ trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może być częściowo wywierany poprzez układ serotonergiczny.

Układ odpornościowy wraz z układami nerwowym i endokrynnym zaangażowane są w patogenetyczne mechanizmy depresji i stresu, które widoczne są w wykładnikach zaburzonej odpowiedzi zapalnej, a zasadniczą rolę wydają się tu odgrywać zaburzenia wydzielania cytokin, głównie o działaniu prozapalnym. Obecnie stawiana jest hipoteza, w której świetle w depresji obserwuje się przejawy nadmiernej aktywacji immunologicznej i cechy nadmiernej sekrecji niektórych cytokin po ekspozycji na stres. Cytokiny te zaangażowane są zarówno w neuromodulację w obrębie przekaźnictwa serotonergicznego, jak i w regulację osi LPPN. Prowadzone badania skupiają się na związkach przyczynowo-skutkowych zachodzących pomiędzy depresją a działaniem cytokin oraz na działaniu preparatów przeciwdepresyjnych na obserwowaną hipersekrecję cytokin. Szczególnie obiecującym kierunkiem badań wydaje się wzajemne oddziaływanie w depresji układów odpornościowego i neuroendokrynnego.

Показатели хронической поствоспалительной активации иммунологической системы при депрессии

Содержание

Этиология депрессии сложна и недостаточно выяснена. Все более значительное количество сообщений указывает на значение функции иммунологической системы в происхождении депрессии. В этих исследованиях указывается возможная роль цитокинов в бихевиоральных изменениях, в пределе систем нейротрансмиттеров, а также в радиусе наблюдаемых эндокринных изменений. Эти исследования указывают на возможность объяснения изменчивого течения депрессивных нарушений по отношению к происходящим у стромы воспалительных механизмов и иммунологических нарушений. В работах о активности отдельных элементов иммунологической системы приводятся неоднозначные результаты и в настоящее время трудно подтвердить факты, а именно о наличии надмерной активации и ее связь с депрессией, или же также с супрессией иммунологической системы. Однако, по-видимому, можно предполагать, что ряд элементов иммунологической системы находится в состоянии увеличенной активности, а исследования, относящиеся к фармакотерапии депрессии, указывают на ее иммунологическое, противовоспалительное действие. Задачей настоящей работы является представление современных мнений о факторах активации иммунологической системы при депрессии. В работе указано тоже на функциональную интеграцию между нервной, иммунологической и эндокринной системами и на нарушенные функции при депрессии.

Indikatoren der chronischen proentzündlichen Aktivierung des Immunsystems in der Depression

Zusammenfassung

Ätiologie der Depression ist zusammengesetzt und nicht völlig erkannt. Immer größere Zahl der Meldungen schlägt die Bedeutung der Funktionen des Immunsystems in der Ätiologie der Depression vor, indem sie auf die Rolle der Zytokinen in den behavioralen Veränderungen, im Bereich der Neurotransmittersysteme und im Bereich der beobachteten endokrinen Veränderungen hinweisen. Diese Studien zeigen auf die Möglichkeit einer Erklärung des veränderlichen Verlaufs der depressiven Störungen im Bezug auf die laufenden entzündlichen Mechanismen und Immunstörungen. Die Arbeiten an der Aktivität der einzelnen Elemente des Immunsystems geben nicht eindeutige Ergebnisse und es ist schwer zur Zeit festzustellen, ob die Depression mit einer übermäßigen Aktivierung oder Suppression des Immunsystems verbunden ist. Es scheint aber berechtigt zu sein, festzustellen, dass sich eine Reihe der Elemente des Immunsystems im Zustand einer erhöhten Aktivierung befinden, und die Studien zur Pharmakotherapie der Depression zeigen auf ihre immunmodulierende, antientzündliche

Wirkung. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Besprechung der zeitgenössischen Ansichten zu den Indikatoren der Aktivierung des Immunsystems in der Depression. Die Arbeit weist auch auf die Funktionsintegration zwischen dem Nervensystem, Immunsystem und endokrinem System und ihre gestörte Funktion in der Depression hin.

Les indices de l'activation pro-inflammatoire chronique du système immunologique au cours de la dépression

Résumé

L'étiologie de la dépression reste complexe et peu connue. Plusieurs recherches soulignent l'importance du système immunologique dans l'étiologie de la dépression, en indiquant le rôle des cytokines, des neurotransmetteurs et des troubles endocriniens. Les résultats de ces recherches indiquent aussi l'existence de la possibilité d'expliquer les troubles dépressifs en les joignant avec les processus inflammatoires et troubles immunologiques. Pourtant ces résultats restent équivoques et aujourd'hui il est difficile de conclure que la dépression se lie avec l'activité exagérée ou diminuée du système immunologique. Mais on peut dire que certains éléments du système immunologique sont assez actifs, et la pharmacothérapie de la dépression démontre l'effet anti-inflammatoire. Ce travail décrit les opinions récentes concernant les indices de l'activation du système immunologique au cours de la dépression. Les auteurs accentuent aussi l'intégration fonctionnelle des systèmes: nerveux, immunologique, endocrinien et leur rôle dans la dépression.

Piśmiennictwo

1. Rybakowski J. *Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*, t. I. Wrocław: U&P; 2002, s. 204–212.
2. Connor TJ, Leonard BE. *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders*. *Life Sc.* 1998; 62 (7): 583–606.
3. Holden RJ, Pakula IS, Mooney PA. *An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma*. *Med. Hypoth.* 1998; 51(4): 309–314.
4. Maes M. *A review on the acute phase response in major depression*. *Rev. Neurosc.* 1993; 4(4): 407–416.
5. Maier SF, Watkins LR. *Intracerebroventricular interleukin-1 receptor antagonist blocks the enhancement of fear conditioning and interference with escape produced by inescapable shock*. *Brain Res.* 1995; 695 (2): 279–282.
6. Solomon GF, Moos RH. *Emotions, immunity and disease. A speculative theoretical integration*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1964; 11: 657–674.
7. Solomon, GF. *Stress and antibody response in rats*. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immun.* 1969; 35: 97–104.
8. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S, Budziszewska B, Maes M. *Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6*. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4(2): 185–192.
9. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba 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 (3): 237–241.
10. Kubera M, Simbirtsev A, Mathison R, Maes M. *Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL/6 mice*. *Psychiatry Res.* 2000; 96 (3): 255–266.
11. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. *Cytokines and major depression*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005; 29(2): 201–217.
12. Raison CL, Miller AH. *The neuroimmunology of stress and depression*. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 2001; 6 (4): 277–294.

13. Dąbkowska M, Rybakowski J. *Stres, depresja i schizofrenia w aspekcie psychoimmunologicznym*. Psychiatr. Pol. 1992; 26 (5): 347–356.
14. Bujniewicz E. *Współdziałanie układu immunologicznego z neuroendokrynowym – znacząca rola interleukiny-1 i b-endorfiny*. Diagnost. Labor. 2002; 38: 223–236.
15. Jakóbsiak M. *Immunologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2000.
16. Mealy K, Barry M, O'Mahony L, Sheehan S, Burke P, Mc Cormack C, Whitehead AS, Bouchier-Hayes D. *Effects of human recombinant growth hormone (rhGH) on inflammatory responses in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair*. Intens. Care Med. 1998; 24(2): 128–131.
17. Stokłosa T. *Powiązania między układem immunologicznym i neuroendokrynowym*. Klinika 1995; 3: 18.
18. Breder CD, Dinarello CA, Saber CB. *Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus*. Science 1988; 240: 321–324.
19. Hopkins SJ, Rothwell NJ. *Cytokines and the nervous system. I. Expression recognition*. Trends Neurosc. 1995; 18: 83–88.
20. Song C, Dinan T, Leonard BE. *Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls*. J. Affect. Disord. 1994; 30 (4): 283–288.
21. Brambilla F, Maggioni M. *Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 1998; 97: 309–313.
22. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. *Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1997; 247 (4): 228–233.
23. Inglot A, Leszek J, Piasecki E, Sypuła A. *Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders*. Biol. Psychiatry 1994; 35: 464–473.
24. 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.
25. 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.
26. Maes M, Bosmans E, de Jongh R, Kenis G, Yandooaeghe 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.
27. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Yandooaeghe 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.
28. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche BV, Cosyns P. *Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response*. Psychiatry Res. 1994; 54 (2): 143–160.
29. 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.
30. 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.
31. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Concentrations and microheterogeneity glycoproteins of alpha-1-acid glycoprotein in major depression*. J. Affect. Disord. 1996; 39: 149–155.
32. Song C, Dinan T, Leonard BE. *Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls*. J. Affect. Disord. 1994; 30: 283–288.

33. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. *Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers.* Acta Psychiatr. Scand. 1997; 95 (3): 212–221.
34. Leonard BE. *The immune system, depression and the action of antidepressants.* Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2001; 25: 767–780.
35. Vollmer-Conna U, Fazou C, Cameron B, Li H, Brennan C, Luck L, Davenport T, Wakefield D, Hickie I, Lloyd A. *Production of pro-inflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans.* Psychol. Med. 2004; 34 (7): 1289–1297.
36. Trzonkowski P, Myśliwska J, Godlewska B, Szmit E, Łukaszuk K, Więckiewicz J, Brydak L, Machała M, Landowski J, Myśliwski A. *Immune consequences of the spontaneous pro-inflammatory status in depressed elderly patients.* Brain Behav. Immun. 2004; 18 (2): 135–148.
37. Calabrese JR, Kling MA, Gold PW. *Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression: focus on neuroendocrine regulation.* Am. J. Psychiatry 1987; 144 (9): 1123–1134.
38. Twardowska K, Rybakowski J. *Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa w depresji.* Psychiatr. Pol. 1996; 30 (5): 741–756.
39. Deger O, Bekaroglu M, Orem A, Orem S, Uluotku N, Soylu C. *Polymorphonuclear (PMN) elastase levels in depressive disorders.* Biol. Psychiatry 1996; 39 (5): 357–363.
40. Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, Jacobs J, Suy E, Vandervorst C, de Jonckheere C, Minner B, Raus J. *Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining.* Psychol. Med. 1992; 22 (1): 45–53.
41. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Cosyns P. *Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression.* Biol. Psychiatry 1993; 34 (10): 690–701.
42. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts.* Acta Psychiatr. Scand. 1996; 94 (3): 198–204.
43. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. *Acute phase proteins in major depression.* J. Psychosom. Res. 1997; 43 (5): 529–534.
44. Służewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine.* Ann. NY Acad. Sc. 1995 (21); 762: 474–476.
45. Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Whelan A, Cosyns P, de Jongh R, Maes M. *The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression.* J. Affect. Disord. 1998; 49 (3): 211–219.
46. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. *Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression?* Am. J. Psychiatry 1993; 150 (8): 1189–1193.
47. Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, de Jonckheere C, Raus J. *Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production.* Acta Psychiatr. Scand. 1991; 84 (4): 379–386.
48. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. *Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression.* Psychiatry Res. 1993; 49 (1): 11–27.
49. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Cytokine production and serum proteins in depression.* Scand. J. Immunol. 1995; 41 (6): 534–538.

50. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, de Paoli M, Rabin BS. *Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. *Endocrinol.* 1993; 133 (6): 2523–2530.
51. Kubera M, Symbirtsev A, Basta-Kaim A, Borycz J, Roman A, Papp M, Claesson M. *Effect of chronic treatment with imipramine on interleukin 1 and interleukin 2 production by splenocytes obtained from rats subjected to a chronic mild stress model of depression*. *Pol. J. Pharmacol.* 1996; 48 (5): 503–506.
52. Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Kato R, Asai M. *Role of interleukin-1 in stress responses. A putative neurotransmitter*. *Mol. Neurobiol.* 1995; 10 (1): 47–71.
53. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Yerkerk 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. Green AR, Curzon G. *Decrease of 5-hydroxytryptamine in the brain provoked by hydrocortisone and its prevention by allopurinol*. *Nature* 1968; 220 (172): 1095–1097.
55. Maes M, Jacobs M-P, Suy E, Minner B, Leclercq C, Christiaens F, Raus J. *Suppressant effects of dexamethasone on the availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and in depressed patients*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990; 81: 19–23.
56. Lesch K-P, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. *5-HT1A receptor responsivity in unipolar depression: evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls*. *Biol. Psychiatry* 1990; 28: 620–628.
57. Deakin JF, Pennell I, Upadhyaya AJ, Lofthouse R. *A neuroendocrine study of 5HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation*. *Psychopharmacol.* 1990; 101: 85–92.
58. Kuroda Y, Mikuni M, Ogawa T, Takahashi K. *Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT2 receptor binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT2 receptor-mediated wet-dog shake behaviors*. *Psychopharmacol.* 1992; 108: 27–32.
59. Dantzer R. *Cytokine-induced sickness behaviour: Where do we stand?* *Brain. Behav. Immun.* 2001; 15: 7–24.
60. Smith RS. *The macrophage theory of depression*. *Med. Hypoth.* 1991; 35 (4): 298–306.
61. Ramamoorthy S, Ramamoorthy JD, Prasad PD, Bhat GK, Mahesh VB, Leibach FH, Ganapathy V. *Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 216 (2): 560–567.
62. Mossner R, Heils A, Stober G, Okladnova O, Daniel S, Lesch KP. *Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6*. *Neurochem Int.* 1998; 33 (3): 251–254.
63. Cunningham ET Jr, de Souza EB. *Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues*. *Immunol. Today* 1993; 14 (4): 171–176.
64. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. *Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression*. *Prostagl. Leukot. Med.* 1983; 10 (4): 361–367.
65. Manku MS, Mtabaji JP, Horrobin DF. *Effects of prostaglandins on baseline pressure and responses to noradrenaline in a perfused rat mesenteric artery preparation. PGE1 as an antagonist of PGE2*. *Prostagl.* 1977; 13 (4): 701–709.
66. Leonard BE. *The immune system, depression and the action of antidepressants*. *Progr. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry* 2001; 25: 767–780.
67. Lieb J. *Antidepressants, eicosanoids and the prevention and treatment of cancer. A review*. *Prostagl. Eukotr. Essent. Fatty Acids* 2001; 65: 233–239.
68. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. *Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression*. *Prostagl. Leuk. Med.* 1983; 10 (4): 361–367.

69. Ansell D, Belch JJ, Forbes CD. *Depression and prostacyclin infusion*. Lancet 1986; 2 (8505): 509.
70. Ansar AS, Penhale WJ, Talal N. *Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action*. Am. J. Pathol. 1985; 121 (3): 531–551.
71. Athreya BH, Pletcher J, Zulian F, Weiner DB, Williams WV. *Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro*. Clin. Immunol. Immunopathol. 1993; 66 (3): 201–211.
72. Knapp PH, Levy EM, Giorgi RG, Black PH, Fox BH, Heeren TC. *Short-term immunological effects of induced emotion*. Psychosom. Med. 1992; 54 (2): 133–148.
73. Maes M, Smith RS. *Fatty acids, cytokines, and major depression*. Biol. Psychiatry 1998; 43 (5): 313–314.
74. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, Scharpe S. *Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs*. Psychiatry Res. 1997; 66 (1): 1–11.
75. Lee RE. *The influence of psychotropic drugs on prostaglandin biosynthesis*. Prostagl. 1974; 5 (1): 63–68.
76. Hong SL, Carty T, Deykin D. *Tranlycypromine and 15-hydroperoxyarachidonate affect arachidonic acid release in addition to inhibition of prostacyclin synthesis in calf aortic endothelial cells*. J. Biol. Chem. 1980; 255 (20): 9538–9540.
77. Mak O, Chen S. *Effects of two antidepressant drugs – imipramine and amitriptyline on the enzyme activity of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase purified from brain, lung, liver and kidney of mouse*. Progr. Lipid Res. 1986; 25: 153–155.
78. Jackson JC, Walker RF, Brooks WH, Roszman TL. *Specific uptake of serotonin by murine macrophages*. Life Sc. 1988; 42 (17): 1641–1650.

Otrzymano: 29.07.2005
Zrecenzowano: 3.10.2005
Przyjęto do druku: 7.01.2006

Adres: Wiesław Jerzy Cubała
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych
Katedry Chorób Psychiczych AM
80–952 Gdańsk, ul. Dębinki 7, bud. 25