



## Immunologiczne i endokrynologiczne aspekty patogenezy depresji

### *Immunological and endocrine aspects of pathogenesis of depression*

ANNA RYŚ<sup>1</sup>, ANNA MIODEK<sup>1</sup>, PAWEŁ SZEMRAJ<sup>1</sup>, JANUSZ SZEMRAJ<sup>2</sup>, JÓZEF KOCUR<sup>3</sup>

- Z: 1. Specjalistycznego Psychiatrycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej – Szpitala im. J. Babińskiego w Łodzi  
2. Katedry Biochemii Medycznej, Zakładu Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
3. Zakładu Psychopatologii i Psychologii Klinicznej Uniwersytetu Łódzkiego, Zakładu Rehabilitacji Psychospołecznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem poniższej pracy jest analiza związku depresji z zaburzeniami w zakresie układu immunologicznego, które stanowią mechanizm pośredniczący w zwiększonej aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA).

**Poglądy.** W latach osiemdziesiątych minionego stulecia w licznych badaniach opisywano związek depresji z upośledzeniem odpowiedzi typu komórkowego (mniejsza bezwzględna liczba limfocytów T i B, zmniejszenie liczby oraz osłabienie aktywności komórek NK), w latach dziewięćdziesiątych pojawiły się doniesienia dotyczące wpływu zaburzonej aktywności osi HPA w patogenezie depresji oraz związku zaburzeń depresyjnych z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych u osób, u których wykluczono współistnienie depresji z procesem zapalnym.

**Wnioski.** W XX wieku dokonano znaczącego postępu w zakresie poznania mechanizmów zaburzeń układów odpornościowego i endokrynnego w patogenezie nawracających zaburzeń depresyjnych. Do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) produkowanych na obwodzie oraz w centralnym układzie nerwowym może dochodzić pod wpływem działania szeregu bodźców stresujących. Wzrost stężenia cytokin w obrębie o.u.n. wpływa na zwiększoną aktywność osi HPA, a w związku z tym na zwiększone stężenie kortykoliberyny oraz glukokortykosteroidów, które mogą wywoływać i nasilać objawy charakterystyczne dla zaburzeń depresyjnych.

#### SUMMARY

**Objectives.** To analyze the relationship between depression and the immune system disorders that mediate an increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA).

**Review.** In the 1980s the relation between depression and cell-mediated response impairment (i.e. a reduced absolute number of T and B lymphocytes, and diminished number and hypoactivity of NK cells) was described in many studies. In the 1990s reports were published concerning the effect of HPA axis disturbances on the pathogenesis of depression, as well as the association of depressive disorders with an increased level of proinflammatory cytokines in patients in whom the concurrence of depression and an inflammatory process had been excluded.

**Conclusion.** In the 20th century a significant progress was made in the understanding of mechanisms underlying the immune and endocrine system dysfunctions in the pathogenesis of recurrent depressive disorders. A number of stressful stimuli can lead to an increase in the levels of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 or TNF- $\alpha$  produced in the peripheral and central nervous system. The increased cytokine concentration in the c.n.s. results in an increased activity of the HPA axis and in consequence, in an increased concentration of corticoliberyn and glucocorticosteroids. The latter can evoke and exacerbate the symptoms characteristic of depressive disorders.

**Słowa kluczowe:** cytokiny / oś podwzgórze–przysadka–nadnercza  
**Key words:** cytokines / hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Niektóre cytokiny – substancje regulujące aktywność immunologiczną – występujące w mózgu wpływają na funkcję neuroprzekazników ośrodkowego układu nerwowego, zwiększają aktywność osi HPA i podobnie jak glukokortykosteroidy uwalniane są w dużych ilościach w stresie [1, 2]. Wzrost cytokin prozapalnych i ich wpływ na centralny układ nerwowy przyczynia się do rozwoju objawów neuropsychologicznych oraz somatycznych depresji [3, 4]. Badania w zakresie zmian w układzie odpornościowym w depresji wskazują na istnienie cech patologicznej aktywacji immunologicznej. Jej przejawem jest m.in. wzrost stężenia białek ostrej fazy: białka C-reaktywnego, kwaśnej  $\alpha$ -1-glikoproteiny i  $\alpha$ -chymotrypsyny oraz zmiany w strukturze tych białek w stanach zapalnych. Reakcja ostrej fazy,

jest elementem odporności nieswoistej i obejmuje wiele zmian zachodzących najwcześniej w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek. Reakcja ta objawia się m.in. gwałtownym wzrostem wytwarzania wielu białek, w tym białek ostrej fazy. Większość z tych białek jest syntetyzowana w wątrobie, a głównym stymulatorem ich wytwarzania jest IL-6. Podobnie do IL-6 działają pod tym względem: LIF (czynnik hamujący białaczkę), OSM (onkostatyna), CNTF (rzęsiastkowy czynnik neurotrofowy) i IL-11, a także IL-1 i TNF- $\alpha$ . Niektóre białka ostrej fazy powstają również w komórkach śródbłonna, fibroblastach i adipocytach [5, 6, 7, 8, 9]. Przejawem patologicznej aktywacji układu immunologicznego jest zwiększenie sekrecji niektórych cytokin – interleukin działających „prozapalnie”.

Cytokiny są wewnątrzkomórkowymi polipeptydami regulującymi proliferację i różnicowanie komórek. Są także mediatorami reakcji zapalnej, regulują proces hematopoezy [10, 11, 12], biorą udział w przekazywaniu informacji z układu odpornościowego do mózgu i układu neuroendokrynnego [13, 14]. Faktycznie cytokiny takie jak IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  mają zdolność do bezpośredniego pobudzania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i uwalniania kortykoliberyny [15, 16]. W odniesieniu do zaburzeń nastroju, te cytokiny mogą również spowodować wystąpienie takich objawów chorobowych, jak: zmęczenie, anoreksja, anhedonia, zmniejszenie aktywności psychomotorycznej, zmniejszenie dbałości o higienę osobistą [17, 18]. Istotną rolę w patogenezie depresji przypisuje się IL-1, która ma znaczenie w regulacji m.in. snu i przyjmowania pokarmów, które w depresji są zaburzone. Stwierdzenie u osób chorych na depresję objawów świadczących o zachodzącym procesie zapalnym spowodowało, że Smith [19] zaproponował cytokinową teorię depresji. Teoria ta zakłada, że zmiany w zachowaniu typowe dla depresji są wynikiem oddziaływania cytokin prozapalnych produkowanych na obwodzie i/lub w centralnym systemie nerwowym na układ neuroendokrynnny, co prowadzi do aktywacji osi HPA i eliminacji tryptofanu – prekursora serotoniny – w wyniku aktywacji 2,3-dioksygenazy indolowej (IDO), enzymu przekształcającego tryptofan w kinureninę [20].

Przekonywującym dowodem przemawiającym za „cytokinową teorią depresji” jest występowanie symptomów depresji u chorych na nowotwory i przewlekłe zapalenie wątroby typu C poddanych terapii IFN- $\alpha$  i IL-2. Często objawy depresji są tak nasilone, że konieczne jest podanie leków przeciwdepresyjnych, a u pacjentów z objawami depresji lekoopornej zaprzestanie immunoterapii. Hauser i wsp. obserwowali objawy dużej depresji u 30% pacjentów z zapaleniem wątroby [21]. Musselman i wsp. obserwowali objawy depresji u 50% pacjentów z czerniakiem złośliwym leczonych IFN- $\alpha$  [22]. Dawki cytokin prozapalnych podawane w celu doświadczalnego wywołania stanu przypominającego depresję i w immunoterapii są bardzo wysokie (zazwyczaj 100-krotnie przekraczają poziom fizjologiczny), podczas gdy w chronicznych stanach zapalnych, chorobach autoimmunologicznych oraz chorobach serca i naczyń krwionośnych obserwuje się z reguły kilkukrotny, za to długotrwałe utrzymujący się wzrost poziomu cytokin. Cytokiny prozapalne podawane wielokrotnie zwierzętom i ludziom w dużych dawkach wywołują nadmierną senność, objaw typowy dla depresji sezonowej, natomiast podawane w małych dawkach, (np. TNF- $\alpha$ ) wywołują bezsenność – objaw charakterystyczny dla większości rodzajów depresji [20]. Podanie cytokin prozapalnych upośledza pamięć i zdolności uczenia się [23]. U osób chorych na depresję, u których wykluczono współistnienie procesu zapalnego o znanej etiologii, stwierdzono podwyższony poziom cytokin prozapalnych i innych markerów stanu zapalnego. Z drugiej strony obserwuje się zwiększoną zapadalność na depresję osób charakteryzujących się podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych powstających w wyniku toczącego się procesu zapalnego. O związku cytokin prozapalnych z występowaniem zaburzeń depresyjnych świadczą liczne wyniki badań. Stwierdzono np., że stres psychologiczny prowadzi do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych,

a równocześnie może sprzyjać wystąpieniu objawów depresji. Immunoterapia z zastosowaniem cytokin prozapalnych niektórych chorób nowotworowych i chronicznego zapalenia wątroby typu C może prowadzić do powstania stanów depresyjnych. Metodami obrazowania pracy mózgu stwierdzono identyczne zmiany w pracy mózgu u osób chorych na depresję i poddanych cytokinowej immunoterapii. Leki przeciwdepresyjne znoszą stany depresyjne wywołane podaniem cytokin, blokują też syntezę cytokin prozapalnych *in vitro*. Potwierdza to w pewien sposób rolę cytokin w powstawaniu depresji i sugeruje, że terapeutyczna efektywność leków może być związana z ich immunosupresyjnym działaniem [5, 24].

Oddziałując bezpośrednio na podwzgórze, cytokiny wpływają na zwiększoną aktywność osi HPA. W związku z tym u części chorych na depresję obserwuje się wyższe stężenie kortyzolu we krwi, moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany w dobowym profilu wydzielania kortyzolu oraz podwyższone stężenie kortykoliberyny (CRH) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania *post mortem* wykazały czterokrotne zwiększenie liczby neuronów wydzielających CRH, w tym dwukrotne zwiększenie liczby neuronów zawierających zarówno CRH jak i arginino-wazopresynę w jądrze przykomorowym podwzgórza w depresji. Uważa się, że zwiększona aktywność osi HPA w depresji jest spowodowana hipersekrecją kortykoliberyny. Wiele badań wykazuje, że noradrenalina, serotonina, acetylocholina, histamina i kwas glutaminowy zwiększają wydzielanie CRH, natomiast kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) i glukokortykosteroidy działają odwrotnie. Powodem zwiększonej aktywności osi HPA nie wydaje się jednak nadmierna jej stymulacja przez neuroprzekazniki o.u.n., gdyż ich stężenie u chorych na depresję (serotonina, noradrenalina) jest raczej obniżone. Głównym zaburzeniem obserwowanym w depresji, a tłumaczącym zwiększenie aktywności osi HPA, jest osłabienie mechanizmu hamującego sprzężenia zwrotnego – systemu obniżania aktywności osi HPA przez glukokortykosteroidy [25, 26]. Zwiększenie stężenia glukokortykosteroidów może być wywoływane przez czynniki stresowe. Stres zwiększa syntezę i wydzielanie kortykoliberyny, głównie z jądra przykomorowego podwzgórza, a w konsekwencji również syntezę i wydzielanie ACTH z przedniego płata przysadki mózgowej oraz glukokortykosteroidów z kory nadnerczy. Działanie CRH na komórki kortykotropowe przysadki mózgowej jest nasilane przez arginino-wazopresynę, której uwalnianie wzrasta w stresie. Zwiększone stężenie glukokortykosteroidów i CRH może wywoływać czy nasilać większość zmian obserwowanych w depresji. U zwierząt doświadczalnych wykazano, że stres i podawanie kortykosteronu prowadzi do niedoboru serotoniny, obniżenia gęstości receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>1A</sub>, zwiększenia gęstości receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, nasilenia uwalniania glutamianu w hipokampie, a więc zmian obserwowanych w zwierzęcych modelach depresji [25, 27].

## KOMENTARZ

Badania w zakresie zmian w układzie odpornościowym w depresji wskazują na istnienie cech patologicznej aktywacji immunologicznej ze wzrostem stężenia białek ostrej fazy:

białka C-reaktywnego, kwaśnej  $\alpha$ -1-glikoproteiny i  $\alpha$ -chymotrypsyny oraz zmiany w strukturze tych białek w stanach zapalnych. Kolejnym przejawem patologicznej aktywacji układu immunologicznego jest zwiększenie sekrecji niektórych interleukin działających „prozapalnie” (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Większe zmiany w zakresie reakcji ostrej fazy i sekrecji cytokin prozapalnych mogą być związane z opornością depresji na leczenie farmakologiczne. Zmianom powyższemu towarzyszy uaktywnienie osi HPA, czyli wzmocnienie sekrecji CRH oraz hiperkortyzolemia. Zwiększone stężenie glukokortykosteroidów oraz kortyzolu prowadzi do niedoboru serotoniny, obniżenia gęstości receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, zwiększenia gęstości receptorów 5-HT<sub>2</sub>. Konsekwencją tych zmian jest pojawienie się lub nasilenie objawów charakterystycznych dla zaburzeń depresyjnych. Potwierdzeniem wpływu układu immunologicznego oraz endokrynnego w zaburzeniach depresyjnych są badania kliniczne, które wykazują, że podawanie w celach terapeutycznych cytokin prozapalnych (interferon), podobnie jak podawanie glukokortykosteroidów może prowadzić do zaburzeń nastroju.

Badania z zakresu psychoimmunologii oraz psychoendokrynologii nakreślają nowe spojrzenie na etiologię i patomechanizmy zaburzeń depresyjnych, stanowiąc pomost pomiędzy działaniem układu hormonalnego i immunologicznego a dotychczas znanymi koncepcjami biologicznymi (np. teoria monoaminergiczną) i psychologicznymi.

## PIŚMIENNICTWO

- Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262–9.
- McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: S7–S19.
- Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines and depression: Fortuitous or causative association? *Mol Psychiatry* 1999; 4: 328–32.
- Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317–27.
- Jakóbiński M. *Immunologia*. PWN; 1998: 263–80.
- Costa JV, Duarte JS. Adipose tissue and adipokines. *Acta Med Port* 2006; 19 (3): 251–6.
- Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 2007; 28 (3): 354–62.
- Lim W, Hong S, Nelesen R, Dimsdale JF. The association of obesity, cytokine levels, and depressive symptoms with diverse measures of fatigue in healthy subjects. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 910–5.
- Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (8): 963–72.
- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990; 170: 443–9.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–59.
- Lyness JM, Moynihan JA, Caine ED. Inflammatory markers, depression, and cardiac disease. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (1): 195.
- Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246–53.
- Minor TR, Huang Q, Witt AE. Cytokine-purine interactions in traumatic stress, behavioral depression, and sickness. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 547–60.
- Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69: 1–32.
- Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246–53.
- Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 24–8.
- Yirmiya R. Endotoxin produces depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996; 711: 163–74.
- Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 1991; 35: 298–306.
- Kubera M. Cytokinowa teoria depresji. *Post Psychiatr Neurol* 2004; supl 1 (17): 35–41.
- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 942–7.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon- $\alpha$ . *N Engl J Med* 2001; 344: 961–6.
- Vereker E, O'Donnell E, Lynch MA. The inhibitory effect of interleukin-1-beta on long term potentiation is coupled with increased activity of stress – activated protein kinases. *J Neurosci* 2000; 20: 6811–9.
- Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 2006; 107 (11): 2723–9.
- Budziszewska B, Lasoń W. *Immunologia mózgu*. Triangulum MBP. Wrocław: 2003; 4–12.
- McLean KM, Duffy JY, Pandalai PK, Lyons JM, Bulcao CF, Wagner CJ, Akhter SA, Pearl JM. Glucocorticoids alter the balance between pro- and anti-inflammatory mediators in the myocardium in a porcine model of brain death. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (1): 78–84.
- Landowski J. *Neuroendokrynologia*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Wrocław: Urban & Partner; 2002: 191–203.

Adres: Dr Anna Ryś, Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej – Szpital im. J. Babińskiego, Oddział VIII B, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, e-mail: anaryt@yahoo.com