



Cytokinowa teoria depresji

Cytokines and depression

MARTA KUBERA

Z Zakładu Endokrynologii Instytutu Farmakologii
Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

STRESZCZENIE. *Cel:* przedstawienie roli immunoaktywacji towarzyszącej procesom zapalnym i neurodegeneracyjnym w powstawaniu objawów depresji. *Poglądy:* 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 (np. reumatoidalnego zapalenia stawów, połogu itd.). Stres psychologiczny prowadzi do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych a równocześnie może sprzyjać wystąpieniu objawów depresji. Immunoterapia z zastosowaniem cytokin prozapalnych pewnych chorób nowotworowych i chronicznego zapalenia wątroby typu C prowadzi do powstania stanów depresyjnych. Podanie cytokin prozapalnych lub ich induktora, lipopolisacharydu, zwierzętom doświadczalnym prowadzi do powstania stanu przypominającego depresję. 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 podawaniem 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.

SUMMARY. *Aim:* to present the role of immunoactivation associated with pro-inflammatory and neurodegenerative processes in the onset of depression symptoms. *Review:* In depressed patients without any concurrent pro-inflammatory disease of known etiology, increased levels of pro-inflammatory cytokines and other markers of inflammatory process are observed. On the other hand, increased susceptibility to depression has been reported in patients with an elevated serum level of pro-inflammatory cytokines resulting from on-going inflammatory processes (e.g. rheumatoid arthritis). Psychological stress leads to an increase in the production of pro-inflammatory cytokines and at the same time may contribute to the development of depressive symptoms. Immunotherapy using pro-inflammatory cytokines of some neoplastic diseases and chronic type C hepatitis results in depressive states. Administration of pro-inflammatory cytokines or lipopolysaccharide (which activates cytokine secretion) to laboratory animals evokes a state resembling depression. In neuroimaging studies the same changes in the activity of cerebral structures have been found in depressed patients and in those receiving cytokine immunotherapy. Antidepressants eliminate depressive states induced by the administration of pro-inflammatory cytokines, and besides, inhibit the synthesis of pro-inflammatory cytokines *in vitro*. The latter findings confirm the role of cytokines in the onset of depression and suggest that therapeutic action of these drugs may be connected with their immunosuppressive effect.

Słowa kluczowe: depresja / cytokiny / lipopolisacharyd / leki przeciwdepresyjne

Key words: depression / cytokines / lipopolysaccharide / antidepressant drugs

Ścisłe wzajemne oddziaływania układu odpornościowego, hormonalnego i nerwowego pozwalają organizmowi reagować na wewnętrzne i zewnętrzne czynniki stresujące. Obniżenie nastroju prowadzące do depresji odzwierciedla brak zdolności organizmu do prawidłowego odpowiadania na bodźce stresujące.

U osób chorych na depresję obserwuje się szereg zmian w funkcjonowaniu układu neuroendokrynnego i odpornościowego, ale rzeczywiste podłoże tej szeroko rozpowszechnionej choroby nie jest znane. U pacjentów obserwuje się nadmierne pobudzenie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) oraz zmiany w aktywności systemu serotoninerгіcznego, noradrenergicznego i dopaminowego. U chorych na depresję często stwierdza się słabsze hamowanie wydzielania kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) odpowiednio po podaniu deksametazonu lub deksametazonu i ketykoliberyny (CRH), ale takie upośledzenie sprzężenia zwrotnego wstępuje również w innych chorobach psychicznych np. w schizofrenii [1].

Przez ponad 30 lat powszechnie akceptowaną teorią wyjaśniającą patogenezę depresji była hipoteza monoaminoergiczna, zakładająca, że objawy depresji są wynikiem zaburzeń metabolizmu prowadzących do niedoboru jednej lub wielu amin biogennych w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie wykazano jednak w sposób jednoznaczny niedoboru amin w mózgu. Wątpliwości budzi również fakt, że terapeutyczne działanie leków przeciwdepresyjnych pojawia się z reguły po kilku tygodniach ich podawania, podczas gdy farmakologiczne efekty tych leków związane z zahamowaniem wychwytu zwrotnego amin są obserwowane po jednorazowym ich podaniu. Działania przeciwdepresyjnego nie przejawiają substancje uwalniające monoaminy (np. amfetamina) czy inhibitory wychwytu katecholamin (np. kokaina). Ponadto pewne leki przeciwdepresyjne są skuteczne w leczeniu depresji, pomimo, że ich mechanizm działania polega na zwiększaniu a nie blokowaniu wychwytu zwrotnego amin biogennych.

W ostatnich latach szczególnie zainteresowanie budzi rola immunoaktywacji towarzyszącej procesom zapalnym i neurodegeneracyjnym w powstawaniu objawów depresji.

ZMIANY W FUNKCJONOWANIU UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO U OSÓB CHORYCH NA DEPRESJĘ

Tradycyjnie depresja była kojarzona z obniżeniem mechanizmów obronnych organizmu. Prace zajmujące się tym zagadnieniem do końca lat osiemdziesiątych dostarczały prawie wyłącznie dowodów świadczących o upośledzeniu pewnych parametrów odporności typu komórkowego takich jak aktywność proliferacyjna limfocytów T i aktywność cytotoksyczna komórek NK (*natural killer*) [2, 3].

Lata dziewięćdziesiąte przyniosły szereg prac świadczących o aktywacji odpowiedzi prozapalnej i autoimmunologicznej oraz szeregu nie badanych wcześniej parametrów odpowiedzi typu komórkowego.

U osób chorych na depresję stwierdzono wzrost liczby leukocytów i neutrofilii, część autorów wykazała również wzrost liczby makrofagów i produktów świadczących o ich aktywacji: interleukiny 1 (IL-1), neopteryny i prostaglandyn. Zastosowanie fluorymetrii przepływowej pozwoliło wykazać znaczące zmiany w subpopulacjach limfocytów T, istotny wzrost liczby limfocytów pomocniczych Th noszących antygen CD4⁺, spadek liczby limfocytów T supresyjnych i cytotoksycznych CD8⁺, wzrost stosunku CD4⁺/CD8⁺, wzrost liczby aktywowanych limfocytów CD4⁺ produkujących rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sIL-2R) i przejawiających ekspresję takich markerów jak CD25⁺ i HLA-DR⁺ [4, 5, 6].

U części osób chorych na depresję obserwuje się też wzrost poziomu pozytywnych białek ostrej fazy takich jak haptoglobina, α1-antytrypsyna, kwaśna α1-glikoproteina, białko C-reaktywne, α1-antychymotrypsyna i spadek poziomu jonów cynku oraz negatywnych białek ostrej fazy takich jak albumina, proteina wiążąca retinol i transferyna,

świadczą o występowaniu w organizmie odpowiedzi zapalnej [7, 8, 9].

U części osób chorych na depresję obserwuje się podwyższone wydzielanie cytokin określanych umowną i niezbyt precyzyjną nazwą „cytokiny prozapalne”. W surowicy tych pacjentów obserwowano wzrost poziomu IL-1, IL-6 [8, 10, 11], sIL-6R, kompleksu IL-6 x sIL-6R [8], interferonu γ (IFN- γ) [4] i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) [12]. W hodowlach *in vitro* krwi pełnej lub izolowanych z niej komórek monojądrzastych stwierdzono wzrost syntezy IL-1 β , IL-6, rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (sIL-6R) [13]. W surowicy i hodowli *in vitro* wykazano wzrost poziomu cytokin przeciwzapalnych takich jak sIL-1Ra i sIL-2R [10], w sposób pośredni świadczących o wzroście poziomu odpowiadających im „cytokin prozapalnych”. Pojedyncze prace wskazywały na zjawisko przeciwne, spadek zdolności komórek krwi do produkcji IL-1 β , IL-2, IL-3, TNF- α [14].

CYTOKINOWA TEORIA DEPRESJI

Stwierdzenie u osób chorych na depresję objawów świadczących o zachodzącym procesie zapalnym spowodowało, że Smith [15] zaproponował „makrofagową” lub „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 neuroendokryny, co prowadzi do aktywacji osi HPA i eliminacji tryptofanu – prekursora serotoniny – w wyniku aktywacji 2,3 dioksygenazy indolowej (IDO), enzymu przekształcającego tryptofan w kinureninę.

Za słuszością cytokinowej teorii depresji przemawia szereg dowodów doświadczalnych i obserwacji klinicznych. Podanie zwierzętom doświadczalnym induktora cytokin prozapalnych – lipopolisacharydu (LPS) lub cytokin takich jak IL-1, TNF- α , IFN- α powoduje szereg zmian w zachowaniu typowych dla depresji takich jak anhedonia prze-

jawiającą się spadkiem zainteresowania seksem i pićciem substancji o słodkim smaku, anoreksja, obniżenie aktywności ruchowej, zahamowanie zachowań pro-społecznych i zdolności uczenia się. Należy zaznaczyć, że istnieją różnice w oddziaływaniu poszczególnych cytokin na zachowanie zwierząt.

W leczeniu depresji uzyskuje się znaczną poprawę po 2–3 tygodniach podawania różnych typów leków przeciwdepresyjnych. Stanowi przypominającemu depresję wywołanemu podaniem cytokin prozapalnych zwierzętom doświadczalnym również można zapobiec podając wielokrotnie leki przeciwdepresyjne. Najskuteczniejsze okazały się klasyczne leki trójpierścieniowe (*tricyclic antidepressants*, TCA) [16], ale poprawę obserwowano również po selektywnych inhibitorach wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i atypowym leku przeciwdepresyjnym – tianeptynie [17]. Obserwacje te można uznać za kolejny dowód przemawiający na korzyść cytokinowej teorii depresji.

Przekonywującym dowodem przemawiającym za „cytokinową teorią depresji” jest występowanie symptomów depresji u chorych na nowotwory i przewlekłe zapalenie wątroby typu C poddanych terapii IFN- α 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. [18] obserwowali objawy wielkiej depresji u 30% pacjentów z zapaleniem wątroby, a Musselman i wsp. [19] u 50% pacjentów z czerniakiem złośliwym leczonych IFN- α . U większości pacjentów korzystny efekt przeciwdepresyjny przyniosło podanie citalopramu [18] lub paroksetyny [19].

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. Dotychczas nie przeprowadzono badań nad wpływem długotrwałe utrzymującego się stanu zapalnego na takie parametry jak nastrój, lęk, pamięć. Stwierdzono natomiast istotny wpływ cytokin na fazy snu i jego długotrwałość. 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- α) wywołują bezsenność – objaw charakterystyczny dla większości rodzajów depresji.

Podanie cytokin prozapalnych upośledza pamięć i zdolności uczenia się [20]. Wykazano również, że cytokiny bezpośrednio i poprzez stymulację sekrecji glukokortykoidów działają neurotoksycznie szczególnie na hipokamp. Z drugiej strony u niektórych pacjentów z depresją obserwuje się objawy przypominające demencję i atrofię niektórych struktur mózgu, szczególnie hipokampa [21]. Należy jednak zaznaczyć, że atrofia hipokampa i znaczne ubytki pamięci są typowe tylko dla długotrwałej depresji lekoopornej.

„Cytokinowa teoria depresji” jest często kojarzona z rolą czynników stresujących w wywołaniu stanu depresji. Wzrost poziomu cytokin prozapalnych obserwowano w odpowiedzi na szereg bodźców stresujących zarówno psychicznych czy fizycznych, jak i endogennych – takich jak patogeny. Wzrost poziomu cytokin prozapalnych na obwodzie i/lub w centralnym systemie nerwowym towarzyszył stresowi egzaminacyjnemu u ludzi czy unieruchomienia u zwierząt [22]. Stresujące bodźce mogą prowadzić do powstania stanu areaktywności – tolerancji lub sensytyzacji systemu neurohormonalnego. W tym drugim przypadku kolejne bodźce wywołują coraz większe zaburzenia w funkcjonowaniu tego układu i mogą w końcu doprowadzić do długotrwałe utrzymujących się zmian neurohormonalnych [23]. Podobny efekt „sensytyzacji” odpowiedzi układu neuroendokrynnego wywołano podaniem IL-1 β lub TNF- α [24, 25]. Cytokiny te powodują między inny-

mi zwiększone magazynowanie CRH i wazopresyny (AVP) w neuronach zewnętrznej warstwy wyniosłości przyśrodkowej. Maksymalny efekt obserwuje się dwa tygodnie po podaniu IL-1 β i utrzymuje się on przez dwa miesiące [24]. Zastosowanie w tym okresie bodźca stresującego np. wstrząsu elektrycznego lub podanie cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α) powoduje znaczący wzrost poziomu kortykosteronu w wyniku synergistycznego działania CRH i AVP na uwalnianie ACTH z przysadki [25]. Krzyżowe uwrażliwienie centralnych struktur, głównie limbicznych, przez bodźce stresujące i cytokiny pozwala przypuszczać, że sensytyzacja powstająca w dzieciństwie, na przykład w wyniku powtarzających się infekcji, może zwiększyć podatność na powstawanie depresji u osób dorosłych w wyniku działania bodźców stresujących [23]. Powszechnie akceptowany jest również pogląd, że dramatyczne doświadczenia w okresie dzieciństwa takie jak utrata rodziców czy wykorzystywanie seksualne zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia w dorosłym życiu objawów depresji. Badania Sherrill i wsp. [26] dowodzą, że osoby chore na depresję z reguły nie doświadczają większej liczby sytuacji stresujących w dorosłym życiu niż osoby zdrowe, natomiast są bardziej wrażliwe na destrukcyjne działanie stresu. Sensytyzacja i jej krzyżowy charakter mogą leżeć u podłoża tej większej wrażliwości na stres.

Z wiekiem zwiększa się zapadalność na choroby związane z przewlekłą aktywacją odpowiedzi prozapalnej. Do chorób tych zaliczamy osteroporozę, choroby naczyń wieńcowych, artretyzm, cukrzycę typu 2, chorobę Alzheimera, paradontozę, nowotwory związane z nadmierną proliferacją limfocytów, chroniczne stany zapalne nerek i płuc. Chorobom tym często towarzyszy wyższa zapadalność na depresję [27]. Można przypuszczać, że wzrost poziomu cytokin prozapalnych, będący wynikiem zarówno stanu zapalnego leżącego u podłoża tych chorób, jak i stresu związanego z ich ujawnieniem, jest odpowiedzialny za powstanie objawów depresji.

Zastosowanie funkcjonalnego obrazowania pracy mózgu pozwoliło stwierdzić, że pacjenci otrzymujący cytokiny i chorzy na depresję wykazują identyczne zmiany w jego funkcjonowaniu. U chorych na depresję i osób zdrowych z doświadczalnie wywołanym stanem przygnębienia struktury mózgu odpowiedzialne za funkcje poznawcze i poczucie rzeczywistości – grzbietowo-boczne obszary kory przedczołowej i tylnogrzebietowy region obręczy – wykazują obniżoną aktywność [28]. U pacjentów poddanych terapii cytokinami i wykazujących objawy depresji, wykazano również zmniejszenie przepływu krwi w korze przedczołowej [29].

Podsumowując, szereg omówionych powyżej faktów, takich jak:

1. wzrost poziomu cytokin prozapalnych w surowicy u osób chorych na depresję,
 2. powstanie stanów depresyjnych u osób leczonych cytokinami,
 3. wywoływanie stanu przypominającego depresję u zwierząt otrzymujących cytokiny prozapalne,
 4. terapeutyczna efektywność leków przeciwdepresyjnych w depresji indukowanej cytokinami,
 5. podobne zmiany w funkcjonowaniu mózgu u chorych na depresję i osób poddanych terapii cytokinami,
- przemawia za słusznością „cytokinowej teorii depresji”. Cytokiny grają prawdopo-

dobnie istotną rolę w powstawaniu symptomów typowych w różnych rodzajach depresji, np. nadmiernej sennieści charakterystycznej dla depresji sezonowej, jak i bezsenności występującej w depresji „większej”. Można więc sugerować, że zróżnicowane oddziaływanie cytokin na zachowanie ludzi i zwierząt ma związek z występowaniem różnych typów depresji. Stan depresji wywołany podaniem cytokin można łatwo przerwać zaprzestając ich podawania. Skuteczne okazuje się również, podobnie jak w innych typach depresji, długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych.

Badania ostatnich lat wykazały, że terapeutyczna efektywność leków przeciwdepresyjnych wiąże się nie tylko z ich wpływem na centralny system nerwowy, ale również na ściśle z nim powiązany układ odpornościowy, poprzez hamowanie produkcji cytokin o uznanym depresjogennym działaniu. Leki te stymulują również syntezę negatywnego immunoregulatora, interleukiny 10, która obniża zdolność limfocytów Th1 do syntezy cytokin prozapalnych takich jak IFN- γ , TNF- α [30, 31].

PODZIĘKOWANIE

Bardzo dziękuję Komitetowi Badań Naukowych za przyznanie mi grantu 6P05A 076 20 umożliwiającego przygotowanie tej pracy poglądowej i kontynuowanie przedstawionych w niej badań.

Zestawienie dowodów przemawiających za słusznością cytokinowej teorii depresji

Podwyższony poziom cytokin prozapalnych i innych markerów stanu zapalnego u chorych na depresję, u których wykluczono współistnienie procesu zapalnego o znanej etiologii.

Zwiększona zapadalność na depresję osób charakteryzujących się podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych powstających w wyniku toczącego się procesu zapalnego (choroby naczyń wieńcowych, nowotworów

związanych z nadmierną proliferacją limfocytów, chronicznego stanu zapalnego nerek i płuc, reumatoidalnego zapalenia stawów, cukrzycy typu 2, połogu itd.).

Powstawanie stanów depresyjnych u osób leczonych cytokinami.

Wywoływanie stanu przypominającego depresję u zwierząt podaniem cytokin prozapalnych. Zróżnicowane oddziaływanie cytokin na zachowanie może mieć związek

z występowaniem różnych typów depresji (nadmierna senność w depresji sezonowej i bezsenność w depresji wielkiej).

Terapeutyczna efektywność leków przeciwdepresyjnych w depresji indukowanej podaniem cytokin.

Immunosupresyjne działanie leków przeciwdepresyjnych.

Stres indukuje wzrost poziomu cytokin prozapalnych i sprzyja wystąpieniu depresji.

Obniżona aktywność tych samych obszarów mózgu po podaniu cytokin prozapalnych i w depresji stwierdzana metodami obrazowania pracy mózgu. (U osób chorych na depresję, osób zdrowych z doświadczalnie

wywołanym stanem przygnębienia i pacjentów poddanych terapii cytokinami, wykazujących objawy depresji wykazano przy użyciu emisyjnej tomografii pozytonowej zmniejszenie przepływu krwi w grzbietowo-bocznym obszarze kory przedczołowej i tylnogrzebietowym obszarze obręczy, strukturach mózgu opowiedzialnych za funkcje poznawcze i ocenianie rzeczywistości).

Aktywowanie przez cytokiny prozapalne 2,3-dioksygenazy indolowej (IDO) – enzymu zmniejszającego dostępność serotoniny (powiązanie z serotoninową teorią depresji). Wywoływanie przez cytokiny prozapalne zmian neurodegeneracyjnych typowych dla depresji.

PIŚMIENNICTWO

- Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 363–70.
- Kronfol Z, Silva J, Greden J, Dembinski S, Gardner R, Carroll B. Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci* 1983; 33: 241–7.
- Irwin M, Smith TL, Gillin JC. Low natural killer cytotoxicity in major depression. *Life Sci* 1987; 41: 2127–33.
- Maes M, Scharpe S, Meltzer H, Okayli G, D'Hondt P, Cosyns P. Increased neopterin and interferon gamma secretion and lower L-tryptophan levels in major depression: further evidence for immune activation in severe depression. *Psychiatry Res* 1994; 54: 143–60.
- 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: 198–204.
- Kubera M, Van Bockstaele D, Maes M. Leukocyte subsets in treatment resistant major depression. *Pol J Pharmacol* 1999; 51: 547–9.
- 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: 283–8.
- Szłuzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 1996; 64: 161–7.
- Maes M, De Vos N, Demedts P, Wauters A, Neels H. Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. *J Affect Disord* 1999; 56: 189–94.
- Maes M, Bosmans E, Meltzer HY. Immunoenocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 172–8.
- Maes M, Bosmans E, De Joungh 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: 853–8.
- Lanquillon S, Krieg J-C, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 370–9.
- Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, DeJonckheere C, Raus J. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses, interleukin-1 β , and interleukin-2-receptor production. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 379–86.
- 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* 1994; 35: 42–7.
15. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 1991; 35: 298–306.
 16. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996; 711: 164–74.
 17. Castanon N, Bluth RM, Dantzer R. Chronic treatment with the atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1beta in the rat. *Psychopharmacology* 2001; 154: 50–60.
 18. 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.
 19. 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 alfa. *N Engl J Med*. 2001; 344: 961–6.
 20. Vereker E, O'Donnell E, Lynch MA. The inhibitory effect of interleukin-1beta on long-term potentiation is coupled with increased activity of stress-activated protein kinases. *J Neurosci* 2000; 20: 6811–9.
 21. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115–8.
 22. Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. *J Neurosci* 1998; 18: 2239–46.
 23. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 513–24.
 24. Tilders FJ, Schmidt ED. Interleukin-1-induced plasticity of hypothalamic CRH neurons and long-term stress hyperresponsiveness. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 65–73.
 25. Hayley S, Staines W, Merali Z, Anisman H. Time-dependent sensitization of corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin and c-fos immunoreactivity within the mouse brain in response to tumor necrosis factor-alpha. *Neuroscience* 2001; 106: 137–48.
 26. Sherrill JT, Anderson B, Frank E, Reynolds CF 3rd, Tu XM, Patterson D, Ritenour A, Kupfer DJ. Is life stress more likely to provoke depressive episodes in women than in men? *Depress Anxiety* 1997; 6: 95–105.
 27. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psychol* 2002; 53: 83–107.
 28. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 471–81.
 29. Meyers CA, Valentine AD, Wong FC, Leeds NE. Reversible neurotoxicity of interleukin-2 and tumor necrosis factor: correlation of SPECT with neuropsychological testing. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 285–8.
 30. Kubera M, Maes M, Holan V, Basta-Kaim A, Roman A, Shani J. Prolonged desipramine treatment increases the production of interleukin-10, an anti-inflammatory cytokine, in C57BL/6 mice subjected to the chronic mild stress model of depression. *J Affect Disord* 2001a; 63: 171–8.
 31. Kubera M, Lin A-H, Kenis G, Bosmans E, van Bockstaele D, Maes M. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- γ /interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol* 2001b; 21: 199–206.

Adres: Dr Marta Kubera, Zakład Endokrynologii Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, ul. Smeżna 12, 31-343 Kraków, e-mail: kubera@if-pan.krakow.pl