

CITOKINI I DEPRESIJA

Bojana Dunjić-Kostić¹
Maja Ivković^{1,2}
Aleksandar Damjanović^{1,2}
Nevena Radonjić^{2,3}
Nataša Petronijević^{2,3}
Miroslava Jašović-Gašić^{1,2}

- 1 Klinika za psihijatriju Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 3 Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet u Beogradu

UVOD

Depresija je najrasprostranjenije psihijatrijsko oboljenje u zapadnoj civilizaciji i veliki zdravstveni problem sa prevalencijom od 4.4% do 20% u opštoj populaciji [1]. S obzirom na multifaktornost i heterogenost ovog oboljenja veliki broj teorija je predložen u cilju rasvetljavanja kompleksne etiopatogeneze ovog oboljenja: najpre monoaminergička teorija bazirana na deficitu biogenih amina, zatim teorija koja se odnosila na disfunkcionalnost osovine hipotalamus-hipofiza-nad-

Kratak sažetak

Depresija je najrasprostranjenije psihijatrijsko oboljenje u zapadnoj civilizaciji i veliki zdravstveni problem. S obzirom na multifaktornost i heterogenost ovog oboljenja veliki broj teorija je predložen u cilju rasvetljavanja kompleksne etiopatogeneze ovog oboljenja. U poslednje vreme sve popularnija je "citokinska teorija depresije". Citokinska hipoteza depresije ukazuje na to da su proinflamatorni citokini ključne supstance u neuromodulaciji bihevioralnih, neuroendokrinih i neurohemijskih karakteristika depresije. Dosadašnja istraživanja u oblasti psihoneuroimunoloških aspekata depresije bazirala su se na proučavanju centralne aktivnosti citokina koja utiče na bihevioralne i kognitivne promene koje se viđaju u depresiji, zatim na promene u neurotransmisiji (u smislu deficijentne serotonergičke neurotransmisije, smanjivanja raspoloživosti prekursora serotonina triptofana i povišene aktivnosti enzima indolamin-2,3 dioksigenaze), zatim na uticaj citokina na aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg i finalno na proučavanje udela citokina u odgovoru na terapiju.

Ključne reči: depresija, citokini, psihoneuroimunologija

bubreg koja se bazira na hiperaktivnosti ovog sistema, zatim kognitivne i bihevioralne teorije, teorije neurodegeneracije i u poslednje vreme sve popularnija "citokinska teorija depresije" [2]. Citokinska hipoteza depresije ukazuje na to da su proinflamatorni citokini ključne supstance u neuromodulaciji i medijaciji bihevioralnih, neuroendokrinih i neurohemijskih karakteristika depresije [3].

U ovom radu će najpre biti reči o pojedinim citokinima identifikovanim kao značajnim za psihijatrijska oboljenja, a potom i o efektima citokina na mozak u

smislu neurohemijskih i neuroendokrinih efekata koje oni izazivaju i finalno uloži citokina u terapiji depresije.

O citokinima

Citokini imaju ključnu ulogu u međučelijskoj komunikaciji u okviru imunog i centralnog nervnog sistema (CNS-a) i utiču na aktivaciju, diferencijaciju i opstanak neurona u periodu značajnom za neurorazvoj (4). Postoje dve klase citokina: proinflamatorni citokini (npr. IL-1,2,6,12, TNF α , TNF β , IFN α , IFN γ) i anti-inflamatorni citokini (npr. IL-4,10,13) [3]. Imuni sistem zajedno sa endokrinim i centralnim nervnim sistemom čini „mrežu“ sistema koji su u međusobnoj komunikaciji, interakciji i reciprocitetu, a regulatorna uloga citokina u CNS-u ogleda se u nekoliko stvari: a.) započinjanje imunog procesa u CNS-u u toku zapaljenja, b.) regulisanje krvno moždane barijere; c.) reparirajući i razvojni mehanizmi posle povrede; d.) regulacija endokrinog sistema i osovine hipotalamus-hipofizadubreg; e.) inhibitorni i stimulatorni efekti na dopaminsku, noradrenalinsku, serotoninisku i acetilholinsku neurotransmisiju [5].

Psihotropni efekti su prvo opisani kod IL-1 [5]. IL-1 otpuštaju makrofagi, a produkuju ga i astrociti i ćelije mikroglije. Lokalizacija IL-1 u neuronima hipokampusu govori o njegovom uticaju na neuralne procese. Jedan od efekata IL-1 je psihomotorna retardacija, poremećaj spavanja, gubitak na težini, gubitak apetita itd. Pored ove uloge ima uticaja i na regulaciju hormona preko osovine hipotalamus-hipofizadubreg. IL-2 u krvi se proizvodi od aktiviranih T limfocita, a u

CNS-u uglavnom od aktiviranih mikroglialnih ćelija. Interesantan je, jer su visoke koncentracije IL-2 nađene u hipokampusu, a takođe je pokazano da posle aplikacije IL-2 dolazi do ispoljavanja psihične fenomenologije čime je ilustrovan i uticaj ovog citokina na dopaminergičku neurotransmisiju. IL-6 je pleotropni citokin i u krvi se oslobađa iz različitih ćelija (makrofaga, monocita, T i B limfocita). Što se tiče CNS-a, IL-6 produkuju aktivirani astrociti i ćelije mikroglije. Nekoliko studija je dokazalo da je IL-6 može uticati na egzacerbaciju autoimunih bolesti u CNS-u. Njegova funkcija je usko povezana sa osovinom hipotalamus-hipofizadubreg [5]. TNF α je citokin koji sinergistički deluje sa još nekoliko citokina, i ima jak toksični efekat. U CNS-u njega oslobađaju astrociti i mikroglija [5].

Citokini nisu sposobni da prođu krvno moždanu barijeru (KMB) pod fiziološkim uslovima. Identifikovano je nekoliko načina na koje citokini na mestima gde KMB odsutna ili manje restriktivna, mogu da pređu od krvi do moždanog parenhima. Neki od tih načina su aktivni transport (preko proteina nosača), pasivni transport, zatim na mestima gde je integritet KMB narušen i preko n.vagusa [6,7,8]. Nakon ulaska u moždani parenhim, citokini se vezuju za receptore koji se nalaze po površini raznih ćelija (uključujući mikrogliju, astrocite i neurone). Citokini su takođe sposobni da se vežu za citokinske receptore na cerebrovaskularnim endotelnim ćelijama, indukujući aktivaciju sekundarnog glasnika (npr. NO i PG) [9].

Depresija i citokini

Još devedesetih godina prošlog veka je predpostavljano da je depresija povezana sa aktivacijom sistema imunog odgovora. Zapaženo je da su mnoge infektivne, autoimune i degenerativne bolesti (npr. Sistemski lupus, Reumatoidni artritis itd.) povezane sa depresivnim raspoloženjem [3]. Dalje, primećeno je da kod pacijenata obolelih od kancera ili hepatitisa C, kod kojih su aplikovani proinflamatorni citokini u terapijske svrhe, dolazi do razvoja depresivnog raspoloženja, anhedonije, poremećaja ciklusa budnost spavanje, gubitka na težini, zamora, psihomotorne usporenosti, sniženja koncentracije itd. Dugo se mislilo da je mozak "privilegovan" organ u imunološkom smislu, ali se danas zna da se proinflamatorni citokini koji se sintetišu kao odgovor na infekciju zapravo ti koji dovode do promena u mozgu kao i u ponašanju koje se zove "*sickness behaviour*" [2,9,10,11,12].

Citokinska hipoteza depresije govori o tome da stresori, kako unutrašnji (npr. inflamatorni proces) tako i spoljašnji (npr. psihosocijalni stres) mogu da budu "okidač" za razvoj depresije preko inflamatornog procesa [13]. Zapravo, aktivacija imunog sistema dovodi do brojnih neuroendokrinih i neurotransmitterskih promena. Proinflamatorni citokini utiču i na neuroplasticitet dovodeći do apoptoze, kompromituju grananje neurona itd [2]. Od proinflamatornih citokina značajnih za depresiju najviše se pominju IL-1b i IL-6 za koje se smatra da imaju ključnu ulogu upravo u sinaptičkom plasticitetu, neuromodulaciji i neurogenezi [14]. Dowlati i sar.[1] su u meta-analizi koja je uključivala 24 studije pokazali da je koncentracija

IL-6 (ali i TNF alfa) statistički značajno viša kod depresivnih pacijenata nego kod kontrola. U studiji Howren-a i sar [15] takođe je pokazano da koncentracije IL-1 i IL-6 pozitivno koreliraju sa depresijom.

Kao što je navedeno aktivacija imunog sistema dovodi do brojnih neuroendokrinih i neurotransmitterskih promena. Poznato je da se depresija karakteriše poremećajem u neurotransmisiji noradrenalina i serotonina. Proinflamatorni citokini dovode do promena u obrtu noradrenalina i serotonina i to u onim regionima mozga (hipotalamus, hipokampus, amigdala i prefrontalni korteks) za koje se zna da su od značaja za ovu vrstu duševnog obojenja [16]. Dalje, pokazano je da citokini utiču na smanjivanje aktivnosti u presinaptičkim serotoninskim neuronima, zatim da dovode do promena u preuzimanju serotonina iz sinaptičke pukotine kao i da dovode do alternacija postsinaptičkih serotoninskih receptora [17]. Sinteza serotonina zavisi od raspoloživosti njegovog prekursora triptofana u mozgu. Pojedini citokini (IL-1,2,6 i INF) smanjuju dostupnost triptofana tako što aktiviraju enzim indolamin-2,3-dioksigenazu (IDO). Povećana stimulacija IDO od strane citokina može voditi smanjenju serumskog triptofana, a samim tim i redukciji sinteze serotonina [18]. Capuron i sar. [19] su pokazali da kod pacijenata obolelih od kancera (koji primaju imunoterapiju) postoji pozitivna korelacija između razvoja depresivne fenomenologije (praćene padom na kognitivnom i hormičkom planu) i sniženih koncentracija triptofana u plazmi tokom terapije. Upravo ta smanjena raspoloživost triptofana u mozgu, koja rezultira značajnim smanje-

njem sinteze serotonina može biti glavni događaj koji leži u osnovi serotonergičkog deficita u depresiji.

Pojava depresivnog raspoloženja može da bude rezultat i povećane produkcije nekih metablita IDO kao sto su tri hidroksi kynurenin (3OH KYN) i quinolininska kiselina (QUIN). Navedene kiseline su neurotoksične i nađene su kako u nekim neurodegenerativnim oboljenjima tako i u nekim psihijatrijskim oboljenjima (anoreksija i depresija) [3,20]. 3OH-KYN može dovesti i do intenziviranja MAO aktivnosti, što rezultuje nižim koncentracijama kateholamina i serotonina karakterističnim za depresiju. Zato se s pravom može reći da je enzim indolamin-2,3-dioxigenaza spona između imunog sistema i neurohemijskih alteracija koje su povezane sa depresijom.

Pored efekata na neurotransmisiju, citokini imaju uticaja i na aktivnost osovine hipotalamus -hipofiza -nadbubreg. Zna se da je depresija povezana sa hiperaktivnošću osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, kao i sa disregulacijom povratne sprege. Smatra se da su proinformatorni citokini snažni aktivatori osovine, kao i da glukokortikoidna rezistencija koja leži u osnovi disregulacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg može biti uzrokovana citokinima. Mehanizam pomoću koga citokini narušavaju inhibitoryni *feedback*, možda uključuje kortikosteroidnu receptorsku rezistenciju u hipotalamusu i hipofizi [2,3].

Istraživanja o mogućnostima da citokini utiču na odgovor na antidepresivnu terapiju su još uvek u povoju. Tek je u

skorije vreme objavljeno nekoliko studija (*in vivo* i *in vitro*) koje su izučavale uticaj antidepresiva na nivo citokina i njihovu funkciju [21]. Što se tiče *in vivo* studija, zaključak većine se sastojao u tome da antidepresivi signifikantno smanjuju nivo IL-6 u plazmi (koji je u depresiji povišen). Janssen i sar. [21] sugerisali su da je mali broj studija procenjivao značajnost nivoa citokina u predikciji odgovora na tretman antidepresivima. Međutim, istaknuto je da bi serumski nivoi IL-6 i TNF α mogli da imaju ulogu u predikciji odgovora na tretman.

ZAKLJUČAK

Uloga imunog sistema u etiopatogenezi depresije danas se intenzivno proučava kao i kompleksna recipročna komunikacija centralnog, imunog i endokrinog sistema. Dosadašnja istaživanja u oblasti psihoneuroimunoloških aspekata depresije bazirala su se na proučavanju centralne aktivnosti citokina koja utiče na bihevioralne i kognitivne promene koje se vidaju u depresiji, zatim na promene u neurotransmisiji (u smislu deficijentne serotonergičke neurotransmisije, smanjivanja raspoloživosti prekursora serotonina triptofana i povišene aktivnosti enzima indolamin-2,3 dioksigenaze) i uloge i uticaja citokina na aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg. U poslednje vreme veliku pažnju privlači i proučavanje udela citokina u odgovoru na terapiju, a smatra se i da bi saznanja iz budućih istraživanja genetskih varijeteta mogla značajno da doprinesu prevenciji i tretmanu ovog oboljenja.

CYTOKINES AND DEPRESSION

Bojana Dunjić-Kostić¹
Maja Ivković^{1,2}
Aleksandar Damjanović^{1,2}
Nevena Radonjić^{2,3}
Nataša Petronijević^{2,3}
Miroslava Jašović-Gašić^{1,2}

- 1 Clinic for Psychiatry Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- 2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 3 Institute for Medical and Clinical Biochemistry, School of Medicine, Belgrade, Serbia

Literatura:

1. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager F et al. Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol. Psychiatry* 2010;67:446-57.
2. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Perante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010. In Press
3. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-17.

Summary

Depression is the widespread psychiatry disorder and an immense health problem. Considering multifactoriality and heterogeneity of this illness, a great number of theories are proposed, all with the aim of resolving complex aetiopathogenesis. In recent times the more and more popular, so-called cytokine hypothesis of depression indicates that proinflammatory cytokines are key substances to neuromodulation of behavioral, neuroendocrine and neurochemical characteristics of depression. Researches in the field of psychoneuroimmunological aspects of depression were so far based on the examination of central cytokine activity which influences behavioral and cognitive changes observed in depression. Also, central cytokine activity influences alterations in neurotransmission (in a sense of deficiency of serotonergic neurotransmission, reduction in availability of tryptophan, increase in activity of indoleamine-2,3-dioxygenase). Furthermore, it has the influence on the activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis together with the role of cytokine and finally on the study regarding the contribution of cytokine in a response to therapy.

Key words: depression, cytokines, psychoneuroimmunology

4. Stöber G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M et al. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers. A consensus paper of WFSBP task force on biological markers. *The World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):127-155.
5. Muller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: Implications for psychiatric disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat* 1998;22:1-33.

6. Seidel A, Rothermundt M, Rink L. Cytokine production in depressive patients. In: Danzer R, Wollman EE, Yirmiya R (Eds), Cytokines, Stress and Depression. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999, 47-57.
7. Merrill JE, Murphy SP. Inflammatory events at the blood brain barrier: regulation of adhesion molecules, cytokines and chemokines by reactive nitrogen and oxygen species. *Brain Behav Immun* 1997; 11:245-63.
8. Chandler S, Miller KM, Clements JM. Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroimmunol* 1997; 72: 155-61.
9. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications for bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood and cognition. *Psychol Rev* 1998; 105(1): 83-107.
10. Baune BT, Dannowski U, Domschke K et al. The Interleukine 1 Beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:543-49.
11. Yirmiya R. Depression in medical illness. The role of the immune system. *West J Med* 2000; 173:333-6.
12. Pavlović D. Depresija i demencija. *Engrami* 2002; 24(3-4):63-80.
13. Maes M, Yirmiya R, Norberg J et al. The inflammatory & neurodegenerative hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24:27-53.
14. McAfoose J, Baune BT. Evidence for cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(3):355-66.
15. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1, IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71(2):171-86.
16. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effect of stress. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R. (Eds.), Cytokines, stress and depression. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999, 117-27.
17. Kubera M, Maes M. Serotonin-Immune interactions in major depression. In: Patterson, Gordon, Christen (Eds.), Neuro-immune interactions in Neurologic and Psychiatric Disorders. Springer-Verlag, Berlin, 2000, 79-87.
18. Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev* 2002; 1:609-20.
19. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002; 7(5):468-73.
20. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S et al. Depressive and anxiety symptoms in early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002; 71(16):1837-48.
21. Janssen DGA, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25:201-15.

Bojana Dunjić
Klinika za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija
E-mail: bojanadunjic@yahoo.com