Is depression an inflammatory disorder?

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Raison CL, Miller AH.
Is depression an inflammatory disorder?
Curr Psychiatry Rep. 2011 Dec; 13 (6): 467-75

La depressione è una malattia infiammatoria? I processi infiammatori contribuiscono sempre all'insorgere della depressione, o solo in un sottogruppo di casi? Quali indicazioni terapeutiche potremo trarre dalle risposte che avremo date alle domande precedenti?
Sono questi i tre quesiti che si pongono C.L. Raison e A.H. Miller AH, ricercatori presso il Department of Psychiatry and Behavioral Sciences della Emory University School of Medicine, Atlanta, USA, in una **stimolante e documentatissima review** dei maggiori lavori disponibili sull'argomento.
La depressione è una patologia devastante, affligge non solo il paziente ma anche le persone che lo circondano. Colpisce indistintamente persone di tutti gli strati sociali, incurante del background culturale, dell'età e della condizione economica. Per ragioni non ancora note, **la prevalenza di questa malattia è progressivamente aumentata negli ultimi decenni**. In considerazione della riduzione della qualità della vita nei pazienti depressi e per l'impatto economico e sociale della malattia, l'acquisizione di nuove conoscenze finalizzate alla diagnosi e allo sviluppo di terapie più efficaci è della massima importanza.
Le alterazioni del sistema neurotrasmettitoriale monaminergico sono da lungo tempo riconosciute come elementi essenziali nella patogenesi della depressione. Tuttavia, **la teoria monoaminergica della depressione ormai appare troppo semplicistica** a fronte dei numerosi studi che ipotizzano una base ben più complessa ai cambiamenti dell'umore, del sonno, dell'appetito, dell'attività locomotoria e sessuale, della temperatura corporea, delle funzioni cognitive che caratterizzano la patologia.
Un numero crescente di pubblicazioni scientifiche suggerisce che **l'infiammazione rappresenti il meccanismo fisiopatologico primario nello sviluppo delle malattie croniche**. Anche se gran parte dell'attenzione sul ruolo dell'infiammazione in queste patologie è focalizzata su quelle cardiovascolari, sul diabete, cancro, e patologie neurodegenerative, vi è una crescente consapevolezza che le malattie neuropsichiatriche come **la depressione maggiore** dovrebbero opportunamente essere aggiunte all'elenco dei disturbi in cui i processi infiammatori siano significativamente coinvolti.
La maggior parte delle evidenze che legano la depressione maggiore all'infiammazione sono ricollegabili a **tre osservazioni principali**:
1. i pazienti affetti da depressione maggiore (MD) e che non presentano altre malattie, hanno **vie infiammatorie attivate** che si manifestano con un aumento di citochine pro-infiammatorie, chemiochine e molecole di adesione;
2. tra i pazienti affetti da malattie infiammatorie che riguardano il sistema nervoso centrale o

quello periferico sono associate c'è **una maggiore prevalenza di MD**;
3. i pazienti trattati con citochine presentano **un aumentato rischio** di sviluppare la depressione maggiore.
E' interessante notare che le anormalità descritte vengono in parte normalizzate da terapie con antidepressivi, confermando così il ruolo delle molecole infiammatorie nello sviluppo e nella progressione della malattia.
Questi risultati, osservano tuttavia Raison e Miller, non sono sufficienti a ritenere la MD primariamente una malattia "infiammatoria" perché **l'infiammazione di per sé non è né necessaria né sufficiente per lo sviluppo dell'MD**. E' verosimile che l'infiammazione ed i suoi mediatori giochino un ruolo più subdolo agendo sia come fattore precipitante, cioè come trigger di una cascata di eventi che porta allo sviluppo di un **"fenotipo depressivo"**, sia come fattore di mantenimento che ostacola il recupero fisiologico dell'organismo.
Raison e Miller esaminano le evidenze a favore e a sfavore di queste teorie, articolandole in **due gruppi distinti**:
1) quelle che sembrano indicare come l'infiammazione contribuisca alla depressione solo in un determinato subset di pazienti;
2) quelle che spingono a ipotizzare che l'effetto depressivo dell'infiammazione sia molto più vasto e potente, e dipenda in ultima analisi dal grado di vulnerabilità che ogni singolo individuo manifesta sulla base delle complesse interconnessioni dei sistemi fisiologici implicati nell'eziologia della depressione maggiore: in altre parole, stando a questo secondo gruppo di evidenze, dal momento che i processi infiammatori sono integrati in più ampi sistemi fisici e mentali deputati a gestire l'adattamento agli stressor ambientali, è possibile che anche bassi livelli di infiammazione possano scatenare forme significative di depressione in individui caratterizzati da determinati pattern di vulnerabilità.
Gli autori, in particolare, descrivono un **"super-network"** relativo agli elementi della risposta immunitaria che sono amplificati, delineando anche i meccanismi attraverso i quali l'infiammazione porterebbe allo sviluppo del fenotipo depressivo. Tra questi spiccano:
- un'insensibilità al feedback inibitorio dei glucocorticoidi;
- una ridotta attività del sistema parasimpatico;
- una ridotta produzione del "brain derived neurotrophic factor" (BDNF) e di altri fattori trofici;
- un'aumentata attività della corteccia cingolata anteriore;
- un ridotto volume dell'ippocampo.

La meta-review di Raison e Miller, argomentata con eleganza e arguzia, si distingue per la capacità di far emergere **i problemi tuttora irrisolti e le contraddizioni** che emergono dalle evidenze sin qui raccolte.
In ogni caso, sebbene la DM non possa essere annoverata tra le malattie primariamente infiammatorie, **lo sviluppo di nuove terapie o di adiuvanti alle terapie esistenti non possono non tener conto della presenza dei processi infiammatori tra le caratteristiche fondamentali della malattia**. In particolare, potrebbero essere promettenti terapie volte a normalizzare l'attività delle cellule immunitarie che pilotano i processi infiammatori e neuroinfiammatori, come i mastociti e la microglia. La normalizzazione dell'attività dei mastociti e della microglia in condizione di stress può sicuramente concorrere a ridurre la secrezione di CRH indotta dalle citochine infiammatorie e quindi a ridurre la stimolazione per la sintesi

ipotalamica di CRH. Con la normalizzazione delle attività mastocitarie e microgliali potranno anche essere regolati i livelli di fattori trofici, prevenendo i danni neuronali e promovendo l'omeostasi intersistemica che è alla base della corretta percezione degli stimoli stressogeni e del dolore secondario all'infiammazione.