Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression

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

Raison CL, Capuron L, Miller AH.
Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression
Trends Immunol. 2006 Jan; 27 (1): 24-31

Nonostante risalga al 2006, la review di C. L. Raison e collaboratori, del Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali della Emory University School of Medicine ad Atlanta, USA, costituisce tuttora **una tappa fondamentale nello studio delle relazioni tra infiammazione e depressione**.

Gli autori ricordano innanzitutto come la ricerca condotta nei 15 anni precedenti – a partire quindi dall'inizio degli anni Novanta – abbia portato a un drastico mutamento di paradigma: mentre i primissimi studi sulla patogenesi della depressione postulavano un ruolo dell'immunosoppressione, **le evidenze successive hanno invece chiarito come tale ruolo spetti all'iperattivazione delle risposte immunitarie innate di tipo infiammatorio**. Un mutamento che, peraltro, si inserisce con coerenza nel più ampio quadro di ricerche che hanno permesso di scoprire come i processi infiammatori siano centrali anche nella genesi di altre importanti malattie, come i disturbi cardiovascolari, il diabete e il cancro.

In particolare, gli autori sottolineano che:

- i pazienti affetti da depressione maggiore, ma sani da ogni altro punto di vista, presentano **un più elevato livello di citochine proinfiammatorie** (interleuchina 6, proteina C reattiva interleuchina 1-β, fattore di necrosi tumorale- α), proteine della fase acuta [acute phase proteins], chemochine e molecole di adesione cellulare;
- la somministrazione terapeutica di **interferone alfa** porta alla depressione più del 50% dei pazienti;
- le citochine proinfiammatorie operano **in numerosi ambiti correlati alla depressione**, come il metabolismo dei neurotrasmettitori, la funzione neuroendocrina, la plasticità sinaptica e il comportamento;
- lo **stress**, che può precipitare la depressione, può anche promuovere risposte infiammatorie tramite gli effetti che esercita sulle vie nervose simpatiche e parasimpatiche; - l'associazione fra depressione e infiammazione è **indipendente dall'età**, ed è evidente persino in casi di sintomi depressivi di limitata gravità, ossia che non soddisfano i criteri diagnostici della depressione maggiore;
- anche **singoli sintomi depressivi** – come la fatigue, l'insonnia e l'irritabilità – risultano associati a uno stato infiammatorio in individui per ogni altri aspetto sani;
- nei pazienti affetti da depressione maggiore, la produzione anomala di IL-6 sembra seguire **un ritmo circadiano**;
- lo stato infiammatorio sembra ridurre **la risposta alla terapia antidepressiva**.

Nonostante queste evidenze, permane una domanda di fondo: **l'associazione tra infiammazione e depressione implica una relazione di causalità?** Gli autori osservano come:

- alcuni studi non siano riusciti a dimostrare il ruolo del processo infiammatorio nella patogenesi della depressione maggiore;
- in altri casi, l'associazione sia risultata attenuata o addirittura annullata dall'introduzione di fattori come l'indice di massa corporea, il genere o la personalità;
- altri studi ancora non siano riusciti a stabilire una correlazione certa tra infiammazione e grado di severità della depressione, o abbiano riscontrato correlazioni opposte a seconda del tipo di mediatore proinfiammatorio preso in considerazione.

Tutto ciò conferma che, al massimo, si può affermare che **l'infiammazione contribuisce ad alcuni casi di depressione, ma non a tutti**. Ma da nuovi e più approfonditi studi sulle citochine proinfiammatorie potrebbe derivare una nuova strategia di cura della depressione.