

Depresja – spojrzenie przez pryzmat zmian w układzie odpornościowym

Małgorzata Janowska¹, Andrzej Czernikiewicz¹

¹ I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Janowska M, Czernikiewicz A. Depresja – spojrzenie przez pryzmat zmian w układzie odpornościowym. Med Og Nauk Zdr. 2014; 20(4): 396–399. doi: 10.5604/20834543.1132043

Streszczenie

W ostatnim czasie szczególną uwagę poświęca się badaniom nad zapalnym tłem chorób psychicznych. Istnieją doniesienia określające potencjalny wpływ komórek zapalnych oraz cytokin na wystąpienie schizofrenii czy chorób afektywnych. Celem artykułu jest przybliżenie lekarzom niebędącym psychiatrami przyczyn zaburzeń depresyjnych, szczególnie zmian zachodzących w układzie immunologicznym, wywołujących lub nasilających epizod depresyjny. Dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa.

W patogenezie zaburzeń nastroju główne znaczenie odgrywają interleukiny prozapalne (IL-1, IL-6) oraz czynnik martwicy guza (TNF α). Skutki działań wskazanych związków prowadzą, bezpośrednio lub pośrednio, do wystąpienia zaburzenia jednobiegunowego. Bezpośredniej przyczyny upatruje się w stymulacji ośrodków mózgowych odpowiedzialnych za nastrój, pośredniej natomiast np. w modulacji aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA) lub we wpływie na stężenie neurotrofin, szczególnie na poziom BDNF. Mediatorzy reakcji zapalnej modulują proces transformacji tryptofanu w serotoninę, prowadząc do zwiększonej syntezy kynureniny, wpływającej negatywnie na nastrój.

Na znaczeniu zyskuje także relacja interferon-depresja. Uważa się, iż nawet 50% pacjentów leczonych interferonem, rozwija w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia terapii, cechy lub pełnoobjawowy zespół depresyjny.

Podsumowując, zależność między układem odpornościowym a depresją jest oczywista. Można zastanowić się, czy wygaszanie aktywności immunologicznej zapobiegnie rozwojowi epizodu jednobiegunowego. Być może suplementacja przeciwzapalnymi działającymi kwasami omega-3,6 złagodzi lub nawet zapobiegnie wystąpieniu zmian afektywnych.

Słowa kluczowe

interleukiny, zaburzenia depresyjne, układ odpornościowy

WPROWADZENIE

Wszechobecny pęd do sukcesu i samorealizacji odciska coraz większe piętno na naszym zdrowiu. Dążenie do ideału ma niestety swoją cenę – częstość występowania zaburzeń psychicznych, w tym depresji, nieustannie rośnie. Według raportów WHO w 2020 r. depresja wraz z chorobą niedokrwienną serca będą stanowić dwie główne przyczyny niepełnosprawności na świecie [1].

Etiologia choroby jest bardzo złożona. Głównymi czynnikami predysponującymi do występowania zaburzenia jednobiegunowego są czynniki genetyczne, podatność fizyczna oraz czynniki środowiskowe – wydarzenia życiowe [1, 2].

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie w patogenezie przypisuje się czynnikom immunologicznym oraz wzajemnym relacjom układu odpornościowego z innymi systemami organizmu.

CEL PRACY

Celem artykułu było przybliżenie lekarzom niebędącym psychiatrami przyczyn zaburzeń depresyjnych, szczególnie zmian zachodzących w układzie immunologicznym, wywołujących lub nasilających epizod depresyjny. Dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa.

DEPRESJA A KOMÓRKI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Przy zaburzeniach depresyjnych dochodzi do modyfikacji aktywności układu immunologicznego. Główne zmiany zachodzą w zakresie liczby i funkcjonowania komórek oraz w wydzielanych przez nie mediatorach reakcji zapalnej oraz białek ostrej fazy [3].

Rozpatrując poszczególne ogniwa reakcji immunologicznej, analizę należy rozpocząć od oceny zmian zachodzących w zakresie komórek immunologicznych. U pacjentów z depresją obserwuje się leukocytozę ze zwiększeniem odsetka monocytów, wzrost aktywności fagocytarnej makrofagów, a także monocytarną nadprodukcję interleukin, interferonów i leukotrienów. Różnice dotyczą komórek związanych z odpowiedzią swoistą – obserwuje się wzrost aktywności limfocytów pomocniczych (Th) i w następstwie wzrost proporcji limfocytów pomocniczych do cytotoksycznych [3].

Na powierzchni limfocytów T wzmagają się ekspresja receptora dla IL-2. Obserwuje się natomiast spadek aktywności łańcuchów w obrębie receptora TCR, co zaburza transport sygnału między komórkami i hamuje odpowiedź immunologiczną. Wśród subpopulacji limfocytów obniżeniu ulega aktywność (cytotoksyczność) komórek NK (natural killers) [4], odpowiadających za wczesną fazę odpowiedzi nieswoistej. Komórki NK potrafią rozpoznać, zniszczyć nieprawidłowo zmienione komórki oraz przekazać informacje do ligandów komórek docelowych [5], wywołując dalsze reakcje układu odpornościowego.

Adres do korespondencji: Małgorzata Janowska, I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji ul. Głuska 1, 20-439 Lublin
E-mail: malgorzatajanowska@gazeta.pl

Nadesłano: 17 grudnia 2013 roku; Zaakceptowano do druku: 3 września 2014 roku



CYTOKINY

Istnieją przypuszczenia, iż zmiany zapalne w ośrodkowym układzie nerwowym indukowane są reakcjami na obwodzie [6]. Żeby przedostać się do centralnego systemu nerwowego, cytokiny łączą się z białkami transportowymi, przenikającymi przez barierę krew-mózg lub wykorzystują jej mikropory [7]. Inna teoria głosi, że za zaburzenia afektywne odpowiadają mediatory reakcji zapalnej wytworzone bezpośrednio w OUN [6]. Swoiste receptory dla cytokin znajdują się w mikrogleju oraz neuronach podwzgórza i hipokampa [3, 8].

Typowa dla depresji jest nadprodukcja interleukiny 1, interleukiny 2 oraz czynnika martwicy guza (TNF α).

IL-1 wytwarzana jest w zwiększonych ilościach w depresji typowej (tzw. dużej depresji), a także w dystymii. Wzrost jej stężenia dodatnio koreluje z czasem wystąpienia oraz czasem trwania epizodu choroby [9].

Sytuacje stresowe niejednokrotnie indukują wystąpienie epizodów depresyjnych. Towarzyszy temu także wzrost ośrodkowego i obwodowego stężenia IL-1 [7]. Cytokina ta obniża poziom serotoniny, której niedobór stanowi bezpośrednią przyczynę depresji [8]. Zarówno obwodowe, jak i ośrodkowe podanie egzogennej IL-1 powoduje wystąpienie niektórych objawów depresyjnych takich jak anhedonia oraz utrata apetytu (model zwierzęcy) [10].

W depresji obserwuje się także zwiększoną koncentrację antagonistów receptorowych dla IL-1 [11]. Dzięki połączeniom ze swoistymi receptorami, IL-1 ulega dezaktywacji. Natomiast antagoniści receptora kompetycyjnie go blokują, zwiększając stężenie „wolnej” i aktywnej biologicznie cytokiny [3].

IL-1 stymuluje także wytwarzanie CRH w podwzgórzu oraz hamuje ekspresję genów dla receptora glikokortykosteroidowego, powodując obwodową niewrażliwość na kortyzol i zaburzając funkcjonowanie sprzężenia zwrotnego. Taki sam mechanizm działania wykazuje IL-6 [10].

Zwiększona synteza białek ostrej fazy, występująca w depresji, może być wynikiem oddziaływania IL-6 na hepatocyty. Obserwuje się także typowe dla stanu zapalnego zwiększenie stężenia m.in. α 1-antytrypsyny, ceruloplazminy, haptoglobiny, co przejawia się przewagą frakcji α 1, α 2 w elektroforezie białek. Obniżeniu ulega natomiast osoczowa koncentracja transferyny oraz albuminy [3]. IL-6 stymuluje także wytwarzanie immunoglobulin – pobudzenie syntezy przeciwciał antyserotoninowych [3, 12].

Dowiedziano dwukierunkowej zależności między wzajemnymi stężeniami IL-6 oraz poziomem serotoniny – niski poziom serotoniny stymuluje wytwarzanie IL-6, zaś wysoki poziom IL-6 sprzyja obniżeniu stężenia neuroprzekaznika. Należy nadmienić, iż IL-6 w sposób stały wytwarzana jest we wzgórzu i w hipokampie [8]. Spadek stężenia serotoniny utrudnia prawidłowe wyrażanie emocji i afektu. Uważa się, że wzrost stężenia IL-6 sprzyja prospektywnie wystąpieniu depresji w ciągu nawet 10 lat, pomimo ujemnego wywiadu [13]. Zdecydowane zwiększenie stężenia IL-6 obserwuje się przy współwystępowaniu oporności na leki przeciwdepresyjne [6, 7], co pozwala przypuszczać, że za opornością na farmakoterapię stoi zwiększona synteza IL-6. Ciekawy jest fakt, iż jedynym odpornym na działanie cytokiny lekiem jest fluoksetyna [8].

Kolejnym mediatorem reakcji zapalnej, odgrywającym znaczną rolę w patogenezie depresji, jest TNF α , wytwarzany stale w niewielkich ilościach przez neurony oraz mikroglej [3, 8].

Receptory dla TNF α , podobnie jak dla dwóch poprzednich cytokin, znajdują się w podwzgórzu i w hipokampie [8]. Słuszność teorii, iż czynnik ten indukuje zaburzenia nastroju, potwierdza fakt osoczowego wzrostu stężenia mediatora u osób z depresją w porównaniu do osób zdrowych [11]. Dodatkowo, antagoniści TNF α wykazują działanie antydepresyjne oraz potencjalizujące działanie leków przeciwdepresyjnych [7, 11]. Leki przeciwdepresyjne oraz zabiegi elektryczne (ELD) obniżają ośrodkowe stężenie TNF [11].

W układzie immunologicznym każda z cytokin stymuluje produkcję kolejnej lub moduluje jej działanie. Sieć wzajemnych połączeń obejmuje także interferony – pobudzają syntezę TNF oraz IL-1 i IL-6 [12].

Bez interferonów niemożliwa byłaby terapia białaczek, czerniaków, stwardnienia rozsianego czy WZW C. Niestety, dość często u takich pacjentów rozwijają się objawy zespołu depresyjnego w ciągu kilku miesięcy od początku terapii (nawet u 20 do 45–50% osób) [6, 10, 13]. Leczenie interferonem jest dla organizmu jak bombardowanie cytokinami.

Przyczyn rozwoju depresji przy leczeniu IFN poszukuje się na poziomie komórkowym: przyspieszenie metabolizmu monoamin poprzez indukcję IDO, zwiększenie wskaźnika apoptozy, redukcja BDNF [3, 14]. Skutkiem następujących przemian jest zwiększona aktywność rejonów mózgu odpowiedzialnych za lęk (zakręt obręczy), a także w zwojach podstawy [6]. Uważa się, że najlepszą terapią w depresji indukowanej interferonem jest minimum 12-tygodniowe stosowanie citalopramu [14].

DEPRESJA, STRES A OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA (OŚ HPA)

Poza czynnikami genetycznymi i podatnością fizyczną, do wystąpienia depresji predysponują wydarzenia życiowe. Każdy bodziec zewnętrzny niesie ze sobą określony ładunek emocjonalny, a naturalne zdolności adaptacyjne ułatwiają zachowanie homeostazy w nowych warunkach.

Głównym odbiorcą bodźców, a także ich interpretatorem jest układ limbiczny. Czynniki negatywne mogą wywołać emocje negatywne, np. lęk, niepokój, strach, złość, gniew czy cierpienie. Radość, szczęście, spokój, harmonia pojawiają się po zadziałaniu czynnika pozytywnego. Dzięki sieci neuronów, układ rąbkowy komunikuje się z pozostałymi strukturami mózgowia. W podwzgórzu – pobudza komórki do wytwarzania CRH, co z kolei prowadzi do nasilenia syntezy ACTH w przysadce. ACTH oddziałuje na korę nadnerczy, zwiększając syntezę kortyzolu. Nadmierna aktywacja osi i zaburzenia hamowania zwrotnego postrzegane są jako jedne z mechanizmów mogących prowadzić do powstania depresji [15].

Dla równowagi wewnętrznej organizmu szczególne znaczenie ma relacja układ limbiczny-oś HPA-układ odpornościowy. Uszkodzenie struktur limbicznych prowadzi do zmian w aktywności układu odpornościowego: struktury immunologiczne – szpik oraz grasica – posiadają unerwienie autonomiczne sterowane przez ciało migdałowate, co pozwala na zmiany w układzie odpornościowym indukowane nastrojem i emocjami [8].

Należy zastanowić się, który układ jest nadrzędny dla drugiego w relacji układ limbiczno-endokryny – układ odpornościowy.

Obecnie uważa się, iż za wystąpienie zaburzeń depresyjnych przy hiperkortyzolemii odpowiadają w szczególności IL-1 i IL-6. Oddziałują na każde piętro osi, stymulując je do wytwarzania kolejnych hormonów. Dodatkowo upośledzają ujemne sprzężenie zwrotne w zakresie kortyzol-CRH. Oba mechanizmy skutkują niekontrolowaną sekrecją hormonów, przejawiającą się ujemnym wynikiem testu hamowania deksametazonem [15]. Cytokiny upośledzają syntezę receptorów glikokortykoidowych, powodując hiperkortyzolemię i obwodową oporność sterydową.

Sterydy oddziałują natomiast na układ serotonergiczny poprzez hamowanie przemian i stymulowanie enzymów katalitycznych dla tryptofanu (prekursora serotoniny) [16]. Zmniejszają także wrażliwość i gęstość receptorów dla tego neuroprzekaźnika [8]. Oba mechanizmy mogą być kluczowe dla rozwoju depresji.

Wzrost stężenia IL-6 indukowany stresem, zwiększenie ilości białek ostrej fazy (szczególnie CRP) [6] stanowią czynniki predykcyjne wystąpienia depresji w ciągu następnych 10 lat, pomimo ujemnego wywiadu chorobowego [13].

Niedoceniony jest udział eikozanoidów w patogenezie zaburzeń nastroju. Na szczególną uwagę zasługują prostaglandyna E oraz tromboksan B [3]. Hamując przekazywanie nerwowe, sprzyjają obniżeniu neurotransmitterów w synapsie [8], przyczyniając się tym samym do rozwoju depresji. Dla rozwoju zaburzeń nastroju kluczowe jest także pobudzenie osi HPA. Prostaglandyna E zwiększa sekrecję CRH, pogłębiając tym samym hiperkortyzolemię i sprzyjając wystąpieniu zaburzenia jednobiegowego. Istnieją doniesienia potwierdzające przeciwdepresyjne działanie inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2), enzymu przeprowadzającego syntezę eikozanoidów [4].

Według najnowszych badań, obniżenie stężenia kwasów omega-3 i 6, działających przeciwzapalnie, sprzyja występowaniu zaburzeń nastroju [3].

SZLAK KYNURENINOWY A IMMUNOLOGIA

Bezpośrednim prekursorem serotoniny jest tryptofan. Jego metabolizm może przebiegać trojako – poprzez hydroksylację do hydroksytryptofanu i następnie do serotoniny, poprzez dekarboksylację w tryptaminę lub w procesie rozerwania pierścienia indolowego do kynureniny i później do kwasu kynureninowego [17]. Kwas kynureninowy ulega przemianie do kwasu chinolowego, stymulującego receptory NMDA, prowadząc do rozwoju zaburzeń nastroju [18].

Hiperkortyzolemia prowadzi do zwiększenia częstości przemian tryptofanu do kynureniny, warunkowanejIDO (dioksygenaza indolowa). Aktywność enzymu stymulowana jest także bezpośrednio przez cytokiny prozapalne – IL1, IL-6 oraz TNF α . Wysoki poziom interferonów, niskie stężenie IL-10 również nasilają syntezę kynureniny. Szlak hamuje natomiast IL-4. IDO oddziałuje na układ odpornościowy poprzez supresję proliferacji limfocytów T [8, 18].

BDNF, CYTOKINY, DEPRESJA

W patogenezie depresji coraz większą rolę przypisuje się neurotrofinom, a w szczególności BDNF – neurotropowemu czynnikowi pochodzenia mózgowego (ang. *Brain Derived Neurotrophic Factor*), który odpowiada za neurogenezę,

synapsogenezę oraz nauroplastyczność mózgu. W depresji obserwowuje się spadek czynnika (pomiar osoczowy odpowiada stężeniu w OUN), co zdaje się potwierdzać jego znaczenie w powstaniu choroby [19, 20].

Zależność depresja-BDNF potwierdza wzrost stężenia neurotrofiny po terapii antydepresyjnej [21] – SSRI, SNRI, ELD. Wnioskując, prawidłowo przeprowadzona farmakoterapia poprawia plastyczność mózgu, sprzyja synapsogenezie i neurogenezie oraz cofa objawy depresyjne. Zmniejszona przy depresji objętość hipokampa [22] i kory przedczołowej [21] ulega normalizacji. Terapia wspomagająca – zmiana stylu życia – wzrost aktywności fizycznej, dieta bogata w kurkumę, ćwiczenia umysłowe oraz dieta uboga w cukry rafinowane i utwardzane tłuszcze zwierzęce (model zwierzęcy), sprzyjają normalizacji poziomu BDNF w strukturach mózgu odpowiadających za nastrój [23, 24, 25].

Wśród cytokin to IL-1 oraz IL-6 tłumią działanie BDNF [26] predysponując do rozwoju zaburzenia jednobiegowego. TNF α natomiast działa przeciwnie – pobudza komórki ośrodkowego układu nerwowego do wydzielania neurotrofiny [27].

PODSUMOWANIE

Depresja jest chorobą o złożonej i skomplikowanej etiologii. Udział mediatorów reakcji zapalnej zdaje się tłumaczyć częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów cierpiących z powodu chorób przebiegających z zaangażowaniem układu immunologicznego, jak to się dzieje np. w łuszczycy.

Warto zastanowić się, czy suplementacja kwasami omega 3,6 wpłynie na obniżenie ryzyka rozwoju zaburzeń depresyjnych, zmniejszając aktywność komponenty immunologicznej. Byłby to rozwiązanie proste, ogólnodostępne, a przede wszystkim nieszkodliwe.

PIŚMIENNICTWO

- Rybakowski J. Choroby afektywne. W: Jarema M, Rabe-Jabłońska J, (red.). Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd 1. Warszawa: PZWL; 2011: 181.
- Dulchin M. Zaburzenie depresyjne duże (zaburzenie depresyjne nawracające). W: Manley M, Sidorowicz SK (red.). Psychiatria praktyczny przewodnik kliniczny. Wyd 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2010: 211–212.
- Wójciak P. Zmiany aktywności układu odpornościowego w depresji i schizofrenii. *Nowiny Lek.* 2006; 75(6): 587–598.
- Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in Depression. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(2): 221–229.
- Bielawska-Pohl A, Pajtasz-Piasecka E, Duś D. Związki komórek NK z komórkami dendrytycznymi. *Postępy Hig Med Dosw.* 2013; 67: 192–200.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9): 732–741.
- Raison CL, Capuron L, Miller AL. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27(1): 24–31.
- Cubała WJ, Godlewska B, Trzonkowski P, Landowski J. Wykładniki przewlekłej aktywacji prozapalnej układu odpornościowego w depresji. *Psychiatr Pol.* 2006; 11(3): 431–444.
- Anisman H, Ravindran AV, Grittiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical and atypical features. *Mol Psychiatry* 1999; 4(2): 182–188.
- Ufnal M, Wolynczyk-Gmaj D. Mózg i cytokiny – wspólne podłoże depresji, otyłości i chorób układu krążenia? *Postępy Hig Med Dosw.* 2011; 65: 228–235.



11. Almond M. Depression and inflammation: Examining the link. *Curr Psychiatr*. 2013; 12(6): 24–32.
12. Gołąb J, Jakóbskiak M. Cytokiny. W: Jakóbskiak M, Gołąb J, Lasek W, Stokłosa T. *Immunologia*. Wyd 6. Warszawa: PWN; 2009: 118–121.
13. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*. 2011; 13(6): 467–475.
14. Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepat Mon*. 2013; 13(1): e38340.
15. Śpila B, Dubas-Ślęmp H, Tomkiewicz K, Urbańska A, Donica H i wsp. Funkcjonowanie osi przysadka-podzwłócznie-nadnercza u chorych z depresją i nerwicą w porównaniu z osobami zdrowymi – badanie testem DST. *Curr Probl Psychiatry* 2009; 10(10): 243–248.
16. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Brit J Psych*. 2002; 180: 99–100.
17. Buczek P, Cylwik D, Stokowska W. Metabolizm tryptofanu w ślinie szlakiem kinureninowym. *Post Med Hig Dosw*. 2005; 59: 283–289.
18. Sublette ME, Postolache TT. Neuroinflammation and depression: the role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) as a molecular pathway. *Psychosom Med* 2012; 74(7): 668–672.
19. Filuś J, Rybakowski I. Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2010; 5(3–4): 155–162.
20. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 2006; 6(3): 239–49.
21. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*. 2010; 70(5): 289–297.
22. Bun-Hee L, Yong-Ku K. The Roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psych Invest*. 2010; 7(4): 231–235.
23. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity, and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000; 101(2): 305–312.
24. Xu Y, Ku B, Tie L, Yao H, Iiang W, Ma X, Li X. Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Res*. 2006; 1122(1): 56–64.
25. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity and learning. *Neuroscience* 2002; 112(4): 803–814.
26. Sharma RP, Tun N, Grayson DR. Depolarisation induces downregulation of DNMT1 and DNMT3a in primary cortical cultures. *Epigenetics* 2008; 3(2): 74–80.
27. Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF- α : a case for the neuroprotective role of cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006; 1(3): 212–222.

Depression seen through the prism of changes in the immune system

Abstract

Recently, particular attention has been paid to research on the inflammatory background of mental disorders. The potential effects of immune cells and cytokines on the development of schizophrenia and affective disorders have been reported. The objective of this article was to familiarize non-psychiatrists with the causes of depressive disorders with a focus on changes in the immune system which cause or exacerbate a major depressive episode. The available literature has been reviewed.

Interleukins (IL-1, IL-6) and tumour necrosis factor (TNF α) play the main role in the pathogenesis of mood disorders. The effects of these cytokines lead, directly or indirectly, to the development of unipolar disorder. Stimulation of brain areas associated with mood is believed to be the direct cause, whereas modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) activity or effects on the level of neurotrophins, particularly BDNF, is considered the indirect cause. Inflammatory mediators disrupt the metabolism of tryptophan into serotonin, leading to increased production of kynurenine, which is associated with depressed mood.

The relationship between depression and interferon is gaining importance. It is believed that 50% of patients treated with interferon develop depressive symptoms or depression, usually within the first three months of treatment.

In conclusion, the relationship between the immune system and depression is evident. One might wonder whether suppression of immune activity might prevent the development of unipolar disorder. Perhaps supplementation with anti-inflammatory omega-3 and omega-6 fatty acids might alleviate or even prevent the development of affective symptoms.

Key words

interleukins, depressive disorders, immune system

