- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40

# Nuovi sviluppi dell'ipotesi serotoninergica della depressione: shunt del triptofano

## *New developments on the serotonin hypothesis of depression: shunt of tryptophan*

DONATELLA MARAZZITI, STEFANO BARONI, MICHELA PICCHETTI, ARMANDO PICCINNI, STEFANO SILVESTRI, LILIANA DELL'OSSO
E-mail: dmarazzi@psico.med.unipi.it

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

**RIASSUNTO.** A partire dalla fine degli anni Sessanta, il deficit di serotonina, ampiamente dimostrato nella depressione maggiore, fu messo in relazione con un aumento dell'attività dell'enzima triptofano-pirrolasi epatica stimolato dall'eccesso di corticosteroidi circolanti, che avrebbe deviato il metabolismo del triptofano dalla produzione di serotonina verso quella della chinurenina. La scoperta che la chinurenina provocava diversi effetti a livello del sistema nervoso centrale suggerì che una up-regulation della via che dal triptofano porta alla chinurenina determinava non solo un deficit di serotonina, ma poteva essere implicata nello sviluppo di ansia, sintomi psicotici e deterioramento cognitivo associati alla depressione.
Questa review si propone di passare in rassegna i vari fattori ormonali e genetici che regolano il metabolismo del triptofano lungo la via della chinurenina, e di evidenziare come tale via metabolica possa essere coinvolta nell'eziopatogenesi della depressione. Gli enzimi limitanti la formazione di chinurenina sono due: la triptofano 2,3-diossigenasi (TDO), attivata dagli ormoni dello stress, e l'indolammina 2,3-diossigenasi (IDO), attivata da citochine pro-infiammatorie. L'aumentata espressione dei geni che producono citochine pro-infiammatorie (interferone-gamma e fattore di necrosi tumorale alfa) potrebbe determinare una predisposizione genetica a sviluppare la depressione mediante una up-regulation della via della IDO, mentre gli stressor ambientali attivano la via ormonale della TDO. Si potrebbe quindi ipotizzare che la via della triptofano-chinurenina rappresenti uno dei principali punti di incontro dell'interazione tra fattori genetici e ambientali coinvolti nella fisiopatologia della depressione e anche un nuovo target per strategie terapeutiche innovative.

**PAROLE CHIAVE:** serotonina, depressione, triptofano, chinurenina, triptofano 2,3-diossigenasi (TDO), indolammina 2,3-diossigenasi (IDO).

**SUMMARY.** Since the late 1960s, the serotonin deficiency, as demonstrated in major depression, was related to an increased activity of the liver enzyme tryptophan-pyrrolase stimulated by an excess of circulating corticosteroids, which would shift the metabolism of tryptophan from serotonin to kynurenine production. The finding that the kynurenine causes different effects in central nervous system suggested that an up-regulation of the tryptophan-kynurenine pathway determined not only a deficiency of serotonin, but could also play a role in the development of anxiety, psychotic symptoms and cognitive impairment associated with depression.
This review aims to evaluate the different hormonal and genetic factors regulating the metabolism of tryptophan via kynurenine, and to highlight how this metabolic pathway may be involved in depression pathogenesis. Rate-limiting enzymes of kynurenine formation are two: tryptophan 2,3-dioxygenas (TDO) activated by stress hormones, and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), activated by proinflammatory cytokines. The increased expression of the genes that produce inflammatory cytokines (interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha) would determine a genetic predisposition to develop depression by up-regulating the IDO pathway, while environmental stressors would activate TDO via hormonal activation. Therefore, it can be reasonably assumed that the pathway of tryptophan-kynurenine represents one of the main melting points of the interaction between genetic and environmental factors involved in the pathophysiology of depression, as well as new targets for future antidepressant strategies.

**KEY WORDS:** serotonin, depression, tryptophan, kynurenine, tryptophan 2,3-dioxygenas (TDO), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



## INTRODUZIONE

Per decenni, le ricerche nel campo della neurobiologia e psicofarmacologia della depressione si sono concentrate sullo studio delle monoamine, in particolare della serotonina (5-HT). I dati presenti in letteratura evidenziavano varie alterazioni del sistema serotoninergico, in particolare la riduzione dei livelli plasmatici di triptofano (TRP), o di quelli plasmatici e cerebrali di 5-HT, e modificazioni del trasportatore (SERT) e dei recettori della 5-HT, come una down-regulation dei recettori 5-HT1A e una up-regulation di quelli 5-HT2 (1-3). Con l'introduzione di farmaci antidepressivi di seconda generazione, che agiscono da inibitori selettivi del re-uptake della 5-HT, si osservò che solo circa due terzi dei pazienti affetti da depressione maggiore presentava una remissione completa della sintomatologia (4), per cui fu chiaro che l'ipotesi serotoninergica non era sufficiente a spiegare la complessità del quadro clinico di questa patologia. Nel corso degli ultimi vent'anni, si sono così andati accumulando numerosi dati derivanti da vari filoni di ricerca neurobiologica che hanno infatti evidenziato che altri sistemi e processi, in particolare quelli infiammatori e neurodegenerativi, potrebbero essere coinvolti nello sviluppo della depressione (5,6).

L'infiammazione è considerata il processo finale di un'interazione tra stressor esterni e interni che potrebbero determinare l'insorgenza di una malattia. Tale concetto, universalmente accettato per gran parte delle malattie somatiche, è stato esteso anche ai disturbi neuropsichiatrici e in particolar modo alla depressione. Infatti, nei pazienti affetti da depressione sono stati trovati molti marker infiammatori quali: elevati livelli di proteine di fase acuta e di citochine pro-infiammatorie sia nel sangue periferico sia nel liquido cerebrospinale, bassi livelli sierici di zinco, e alte concentrazioni ematiche di chemochine, molecole di adesione e mediatori infiammatori come le prostaglandine (7-10). È stato anche dimostrato che l'infiammazione sistemica può indurre un processo simile nel sistema nervoso centrale (SNC); tale condizione viene detta "neuroinfiammazione", mediante l'attivazione della microglia (11). Non è ancora chiaro, però, se l'infiammazione che si presenta durante un episodio depressivo origini a livello periferico, o se lo stress o altri fattori possano indurre direttamente un processo infiammatorio a livello del SNC. In ogni caso, le citochine pro-infiammatorie sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e di raggiungere il SNC dove possono attivare sia le cellule immunitarie e endoteliali, compresi i macrofagi perivascolari che a loro volta possono produrre altri mediatori dell'infiammazione, sia i nervi afferenti periferici, come il vago, cosicché il segnale delle citochine può raggiungere aree cerebrali più distanti, quali i nuclei del tratto solitario e l'ipotalamo (12,13).

È importante sottolineare che nel 1969 un articolo pubblicato su Lancet suggerì che il principale fattore eziologico della depressione (la cosiddetta "ipotesi serotoninergica") fosse un'alterazione del metabolismo del TRP, che veniva deviato dalla sintesi di 5-HT verso quella della chinurenina (KYN) (14). Questo meccanismo sarebbe stato innescato dagli ormoni dello stress che inducono l'attivazione della triptofano 2,3-diossigenasi (TDO), enzima limitante la via della TRP-KYN, dalla ridotta disponibilità di TRP, substrato della biosintesi di 5-HT, conseguente a un incremento della sintesi di KYN a partire dal TRP stesso, e dall'aumento della produzione di cortisolo per una riduzione dell'effetto inibitorio esercitato dalla 5-HT sull'amigdala (15).

Il deficit di 5-HT rappresenta l'effetto principale della deviazione (o, come si dice con termine inglese, *shunt*) del metabolismo del TRP verso la produzione di KYN.

Un altro aspetto importante correlato all'ipotesi serotoninergica riguarda la valutazione dell'attività biologica e neurotropa della KYN e dei suoi derivati (detti genericamente "chinurenine") e dei fattori di regolazione della via della KYN coinvolti nel metabolismo del TRP (16-21).

Questa rassegna si propone di offrire una disamina esaustiva delle conoscenze attuali relative all'ipotesi serotoninergica della depressione, considerando soprattutto le nuove scoperte sull'indolammina 2,3-diossigenasi (IDO), sugli altri enzimi limitanti la via della TRP-KYN, sulla TDO, nonché sulla sede e i meccanismi di regolazione e sul processo infiammatorio (22).

## METABOLISMO DEL TRIPTOFANO

Nell'uomo, il TRP è un aminoacido essenziale metabolizzato mediante due vie non proteiche: 1) quella dei metossindoli, 2) quella delle KYN.

### Via metossindolica

La disponibilità di TRP (substrato) rappresenta il fattore dose-limitante la via del metossindolo nella biosintesi di 5-HT, dato che meno del 5% del metabolismo del TRP procede attraverso questa via (23). L'altro fattore limitante è rappresentato dalla idrossilazione del TRP che avviene mediante l'enzima triptofano-idrossilasi (TRP-idrossilasi) con formazione di 5-idrossitriptofano. Successivamente questo composto viene

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



decarbossilato a 5-HT, il substrato per la sintesi di melatonina. La limitazione nella sintesi di melatonina è la N-acetilazione della 5-HT che porta alla formazione di N-acetil-serotonina (NAS) e successiva O-metilazione in 5-metossi-N-acetiltriptamina (melatonina) (24). La 5-HT (in maniera non competitiva) e la NAS insieme alla melatonina (in maniera competitiva) inibiscono la TDO epatica (25). La ridotta sintesi di 5-HT, di NAS e di melatonina possono contribuire all'insorgenza di umore depresso, ad alterazioni del pattern ipnico e dei ritmi circadiani (26-28) (**Figura 1**).

## Via della KYN

Circa il 95% del TRP viene metabolizzato nella via della KYN (23,29). Tale via prevede due tappe: la formazione di KYN a partire dal TRP e il metabolismo della KYN mediante due strade diverse che competono per la KYN che rappresenta il substrato di partenza.

*Conversione del triptofano in chinurenina*: contrariamente alla via dei metossindoli che non influenza l'anello indolico del TRP, la via della KYN inizia con il clivaggio dell'anello indolico del TRP con formazione di N-formilchinurenina e poi di KYN in un passaggio successivo (23). Gli enzimi dose-limitanti di questa tappa sono le IDO a livello degli astrociti, cellule della microglia, cellule endoteliali del microcircolo, macrofagi, e le TDO a livello epatico, renale e cerebrale (22,23).

La KYN inibisce il trasporto di TRP attraverso la barriera ematoencefalica, stimola l'attività delle IDO e induce ansia in modelli animali (17,23).

*Metabolismo della chinurenina*: la KYN viene ulteriormente metabolizzata mediante due vie distinte che competono per la KYN come substrato: 1) la via chinurenina-acido chinurenico (KYNA); 2) la via chinurenina-nicotinamide adenina dinucleotide (KYN-NAD).

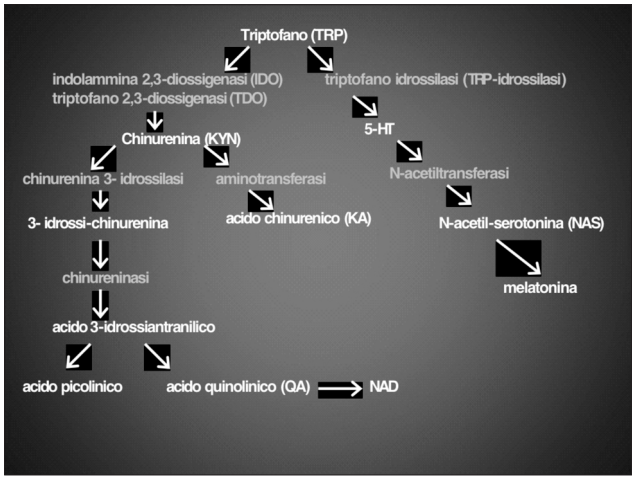


**Figura 1.** Via metossindolica e della KYN.

1) La via KYN-KYNA è regolata dalla KYN aminotrasferasi, il principale enzima coinvolto nella sintesi di KYNA a livello cerebrale (30). Il KYNA, l'unico antagonista endogeno conosciuto dei recettori della N-metil-D-aspartato (NMDA), potrebbe, in maniera simile agli antagonisti esogeni delle NMDA ossia la ketamina e il MK-801, avere un effetto antidepressivo e psicotomimetico (31,32). La KYNA può agire a livello della via della melatonina e della KYN inibendo la 5-HT-N-acetilazione, che rappresenta la tappa limitante della biosintesi di melatonina (33). La KYNA ha maggiore affinità per i recettori nicotinici alfa-7 rispetto ai recettori NMDA, ciò potrebbe contribuire alla comparsa di deficit cognitivi che si possono osservare nella depressione, nella schizofrenia e nella demenza (34,35).

2) La via KYN-NAD produce agonisti dei recettori NMDA (acido quinolinico, QA, e picolinico) e generatori di radicali liberi (3-idrossichinurenina e acido-3-idrossiantranilico) (29). L'aumentata produzione di agonisti dei recettori NMDA potrebbe indurre uno stato di attivazione del sistema glutammatergico che viene attualmente associato allo sviluppo di depressione (34).

Gli acidi QA e picolinico incrementano i livelli di ansia in modelli sperimentali (17). Tali composti infatti, stimolano la sintesi di ossido nitrico sintasi-inducibile (iNOS) e insieme con la 3-idrossichinurenina e all'acido 3-idrossiantranilico potrebbero determinare l'aumento della perossidazione dei lipidi e attivare la cascata dell'acido arachidonico determinando un aumento della sintesi dei fattori dell'infiammazione: le prostaglandine mediante le ciclossigenasi (COX) e i leucotrieni mediante la arachidonato 5-lipossigenasi (5-LO) (29,36,37). La COX-2 riveste un ruolo particolarmente importante in quanto la sua inibizione porta al blocco della produzione di KYNA ed esercita un effetto antidepressivo e antipsicotico, mentre la 5-LO sembra coinvolta in alcuni aspetti presenti sia nella depressione sia nell'aterosclerosi (34,38-41).

Un altro meccanismo mediante il quale l'infiammazione può indurre processi neurodegenerativi è rappresentato dall'attivazione delle IDO con produzione di cataboliti del TRP, inclusi la KYN, l'acido chinurenico (KA) e il QA (42-44). La KYN viene trasformata in KA soprattutto a livello degli astrociti e in QA nella microglia (45). La KA agisce sul sistema glutammatergico riducendo il rilascio di glutammato e quindi di do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



pamina (46). Il QA è responsabile della distruzione acuta dei neuroni post-sinaptici, in particolare a livello dello striato, del pallido e dell'ippocampo, e di alterazioni metaboliche di dopamina, colina, GABA ed encefalina (47-50). L'elevata neurotossicità del QA potrebbe essere ascritta al comportamento agonistico a livello dei recettori glutammatergici di tipo NMDA e la conseguente morte cellulare, oppure a un più generale effetto pro-ossidante collegato anche al primo meccanismo, come spiegato tra breve (51-55) (**Figura 2**).

## REGOLAZIONE DEGLI ENZIMI DOSE-LIMITANTI NELLA VIA DELLA KYN, DEL TRIPTOFANO 2,3-DIOSSIGENASI E DELLA INDOLAMMINA 2,3-DIOSSIGENASI

### TDO

*Attivazione del substrato*: la triptofano 2,3-diossigenasi (TDO) viene attivata dal suo substrato ossia dal TRP (23). Dal momento che la KYN compete per il trasporto cerebrale e per l'uptake cellulare del TRP e provoca inibizione del substrato sulla TRP-idrossilasi, un aumento eccessivo di TRP può determinare una riduzione della sintesi di 5-HT (56). Non a caso, numerosi studi hanno dimostrato che la depressione è caratterizzata da bassi livelli plasmatici di L-TRP, il precursore della 5-HT, e la deplezione di TRP induce sperimentalmente sintomi depressivi in soggetti sani (14). Le basse concentrazioni plasmatiche di TRP osservate nella depressione potrebbero essere correlate a un aumento dei livelli di interleuchina-1 β (IL-1β), del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α) e di interferone gamma (INFγ) (57,58). Infatti, mediante la stimolazione della via dell'infiammazione, per esempio del fattore nucleare (NF) κB, della proteina chinasi attivata dal mitogeno p38 (MAPK), del trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione (STAT) 1a, le citochine pro-infiammatorie possono attivare la IDO che a sua volta induce la degradazione del TRP lungo la via della IDO che porta, come già detto, alla KYN (59,60). L'importanza della IDO nella depressione indotta dalle citochine è supportata da numerose evidenze, come la riduzione dei livelli ematici del TRP e l'aumento di KYN in caso di depressione in pazienti affetti da epatite C e trattati con INFα (61,62). Inoltre, durante il *post partum*, l'attività della IDO correla in maniera significativa sia con i marker dell'infiammazione sia con la gravità della sintomatologia depressiva (17).

È stato poi ipotizzato che l'attivazione della via dell'infiammazione da parte delle citochine pro-infiammatorie, che determina l'attivazione della IDO e la riduzione dei livelli plasmatici di TRP, potrebbe essere responsabile delle più basse concentrazioni di 5-HT a livello centrale riscontrate nella depressione. La produzione dei metaboliti del TRP sembra poi responsabile di per sé di effetti comportamentali, indipendentemente dai bassi livelli di 5-HT. Nel topo, infatti, la somministrazione di KYN da sola è in grado di indurre sia depressione sia sintomi d'ansia (62,63). I metaboliti del TRP sembrano essere neurotossici; in particolare, a livello della microglia, la KYN viene trasformata in QA che, come già accennato, determina uno stress ossidativo che porta a una perossidazione dei lipidi mediante l'attivazione dei recettori NMDA (52-54).

È stata quindi proposta una nuova ipotesi serotoninergica della depressione che sottolinea l'importanza della degradazione del TRP indotta dall'infiammazione e dalla produzione dei suoi metaboliti (6). Infatti, dopo l'attivazione della IDO, una quota maggiore di TRP potrebbe essere convertita nei metaboliti, con riduzione sia della 5-HT sia della TRP e aumento della neurotossicità.

*Attivazione ormonale*: il cortisolo attiva la TDO e incrementa la sintesi di KYN (64). I dati presenti in letteratura relativi agli effetti esercitati dagli estrogeni e dal testosterone sulla TDO sono controversi: la surrenectomia e l'ovariectomia riducono l'attività della TDO negli omogenati epatici di topi, mentre la somministrazione di estrogeni e testosterone non ha effetti sulla TDO (65,66). L'attivazione ormonale della TDO, e di conseguenza lo shunt del metabolismo del TRP dalla sintesi di 5-HT a quella della KYN, è stata considerata un altro importante fattore eziologico della depressione (14).

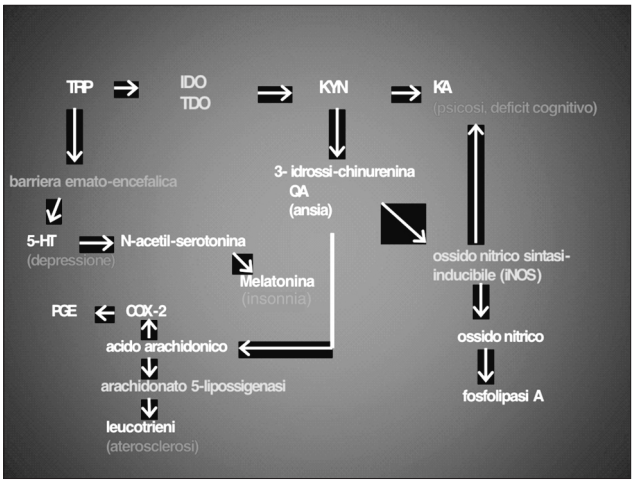


**Figura 2.** Via metabolica della KYN-NAD.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



## IDO

Sono soprattutto le citochine pro-infiammatorie a regolare le IDO.

*IFNγ*: l'attivazione delle IDO avviene in numerose cellule del sistema immunitario (macrofagi e microglia) (67). L'IFNγ è l'induttore più potente delle IDO (68). Inoltre, lo shunt del metabolismo del TRP potrebbe determinare non solo l'attivazione della TDO da parte del cortisolo, ma anche delle IDO da parte dell'IFNγ. Lo shunt del TRP verso la sintesi delle KYN potrebbe quindi essere favorito da una stimolazione indotta dell'IFNγ sulla via degli enzimi della KYNNAD, ossia dell'enzima 3-idrossilasi e chinureninasi (69) (**Figura 3**).

*IFNα*: una volta somministrato, l'IFNα attraversa la barriera ematoencefalica e agisce sui recettori delle cellule della microglia e dei macrofagi (70). L'IFNα ha un effetto più debole sulla stimolazione delle IDO rispetto all'INFγ, ma ne potrebbe potenziare l'attività stimolando la produzione di IFNγ e -α (71). Come già menzionato, la somministrazione di IFN  a pazienti affetti da epatite C scatena la comparsa di una sintomatologia depressiva dovuta probabilmente a un aumento della sintesi di KYN (43,72,73) (**Figura 3**).

*TNFα*: il TNFα stimola l'attività delle IDO e incrementa (più del 300%) l'espressione delle IDO indotta da IFNγ (74). L'induzione delle IDO da parte del lipopolisaccaride (LPS) batterico è IFNγ indipendente e potrebbe essere mediato dai recettori di tipo Toll (75) (**Figura 3**).

*IL (IL-1, IL-12, IL-18) e prostaglandine ($PGE_2$)*: queste molecole agiscono in maniera sinergica all'IFNγ, stimolando l'attività delle IDO (76,77).

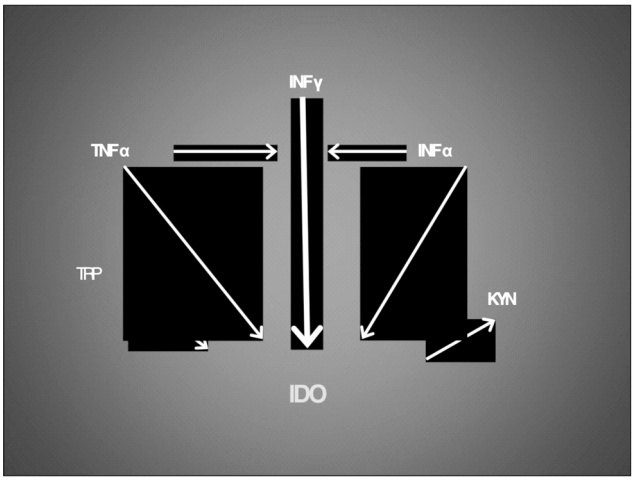


**Figura 3.** Regolazione delle IDO.

Dati clinici e sperimentali dimostrano che gli IFNγ e α possono scatenare la depressione mediante l'induzione delle IDO e il conseguente aumento della sintesi di chinurenine a partire dal TRP (43,78).

## POLIMORFISMO DEL GENE DELLE CITOCHINE E IDO

I geni che codificano per le citochine presentano dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) localizzati all'interno di regioni di tipo regolatorio/codificatorio che influenzano sia l'espressione sia la secrezione delle citochine (79).

L'IFNγ è codificato da un gene polimorfo (+874) con un numero elevato di alleli T e un basso numero di alleli A (79). La concentrazione media di IFNγ rilasciato in seguito allo stimolo esercitato dalle cellule mononucleate del sangue è maggiore in portatori sani di T rispetto ai portatori dell'allele A (80). L'elevata produzione dell'allele T si associa a una maggiore attività delle IDO (alti livelli plasmatici di KYN del rapporto KYN/TRP) in donne sane (81). Questi risultati suggeriscono che il genotipo dell'IFNγ influenza il catabolismo del TRP mediante la regolazione dell'attività delle IDO.

Il TNFα è codificato dal gene polimorfico TNFα (-308 A/G). Dato che il TNFα stimola le IDO e potenzia la stimolazione INFγ indotta dalle IDO, una maggiore presenza di allele A potrebbe rafforzare l'associazione tra IFNγ (+874) con elevato T e una up-regulation delle IDO (29). Un incremento della frequenza dell'allele -308A del TNFα è stato riportato in pazienti coreani affetti da depressione maggiore, disturbo bipolare I, e anche in polacchi affetti da disturbo bipolare e anamnesi familiare positiva per disturbi dell'umore (82-84). Ciò suggerisce che il polimorfismo del gene TNFα potrebbe essere coinvolto nella suscettibilità genetica che predispone allo sviluppo di un disturbo dell'umore.

## INTERAZIONE IDO-TDO

### Attivazione ormonale della IDO

Sebbene la IDO sia indotta principalmente dalle citochine, dati sperimentali suggeriscono che l'espressione del gene IFNγ potrebbe essere sotto il diretto controllo ormonale dato che i recettori della prolattina e dell'IFN condividono le stesse strutture e via di traduzione del segnale. La prolattina ha un effetto scarso o nullo sulla IDO, ma potenzia l'attivazione delle IDO INFγ-indotta sulle cellule CD14-positive (85). Il 17 be-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



ta-estradiolo aumenta l'attività del promotore del INFγ nei linfociti (86).

Per quanto riguarda i corticosteroidi, i dati disponibili sono molto scarsi, è stato visto solo che l'idrocortisone e il desametasone inducono la IDO nelle cellule di astrocitomi e negli astrociti umani (87).

**Citochine e asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)**

L'asse HPA rappresenta il sistema chiave per la regolazione della risposta biologica allo stress. Una sua iperattività, insieme a una disfunzione del meccanismo di feed-back negativo, sottesa da una riduzione della risposta ai glucocorticoidi o da una resistenza ai glucocorticoidi, rappresenta un correlato biologico ampiamente replicato di depressione (88). Attualmente si ritiene che circa il 40-60% dei pazienti depressi, soprattutto quelli con sintomi melancolici e/o psicotici, non presentino la fisiologica soppressione di cortisolo dopo somministrazione di desametasone (Dex), un glucorticoide sintetico (88-93).

Le citochine sono in grado di esercitare numerosi effetti sull'asse HPA. La somministrazione acuta di quelle pro-infiammatorie agisce sull'asse HPA e stimola l'espressione e il rilascio dell'ormone che libera la corticotropina (CRH) (94,95). L'aumento dei livelli di cortisolo dopo stimolazione dell'asse HPA svolge un ruolo fisiologico nel limitare la progressione del processo infiammatorio. Infatti, il cortisolo dovrebbe inibire l'ulteriore rilascio di agenti pro-infiammatori mediante la sua azione sui recettori glucocorticoidi (GR) localizzati sulle cellule immunitarie (96). Per esempio, in volontari sani, la somministrazione di INFα determina un significativo aumento della concentrazione di cortisolo (97). Nella depressione i glucocorticoidi sembrano perdere la loro capacità di interagire con le cellule immunitarie, mentre inibiscono l'ulteriore rilascio di citochine pro-infiammatorie, come le molecole di adesione e le proteine di fase acuta (96). Nei pazienti depressi è stata riscontrata una correlazione significativa e positiva tra l'attività dell'IL-6 e i valori di cortisolo post-Dex (98). Inoltre, alcune pazienti affette da carcinoma mammario e depressione mostravano elevati livelli plasmatici di IL-6 e un'alterazione del test di soppressione al Dex, rispetto a quelle senza depressione (99). Dopo esposizione al lipolisaccaride (LPS), i soggetti con resistenza ai glucocorticoidi, come rilevato da una elevata risposta del cortisolo dopo somministrazione di Dex, mostravano anche un incremento della risposta delle citochine (IL-6 e TNFα), sebbene non fossero depressi (100). Infatti, la risposta dell'ACTH e del cortisolo alla somministrazione di INFα era significativamente più alta in sette pazienti che avevano sviluppato successivamente un quadro di depressione, rispetto ai pazienti che non l'avevano sviluppata. La risposta dell'asse HPA alla somministrazione acuta di INFα potrebbe dunque rilevare una vulnerabilità alla depressione indotta dall'INFα (100).

È stato proposto che l'alterazione dell'espressione e del funzionamento dei GR, che spiegherebbe la resistenza ai glucocorticoidi, potrebbe sottendere sia l'incapacità dei glucocorticoidi di limitare l'infiammazione, sia il mancato funzionamento del meccanismo di feedback negativo osservato nella depressione (96,101,102). L'attivazione della via dell'infiammazione mediata dalle citochine, NF-kB, MAPK p38 e STAT, sembrerebbe alterare i GR mediante un'alterazione della translocazione dal citoplasma al nucleo e un'inibizione del legame dei GR al DNA (103). Inoltre, sembra che le citochine possano alterare l'espressione dei GR mediante un incremento della produzione di GRβ, un'isoforma meno attiva di GR e una riduzione dell'espressione dell'isoforma α, che è la forma attiva del recettore (103). Un recente studio sperimentale, volto a valutare l'impatto dell'interferone di topo (mINFα) sulla funzionalità dei GR, ha evidenziato un'inibizione significativa dell'attività della MMTV-luciferasi e una significativa riduzione del legame dei GR indotto dal Dex. Si ritiene, quindi, che le citochine potrebbero essere responsabili, almeno in parte, della resistenza ai glucocorticoidi tipica dei pazienti depressi (96,104).

Il meccanismo mediante il quale lo stress può determinare una risposta infiammatoria coinvolge le catecolamine e l'asse HPA (96). In particolare, si sa che gli stress psicosociali, inclusi eventi avversi precoci, conflitti interpersonali e isolamento sociale, possono provocare il rilascio di CRH e catecolamine. L'interazione delle catecolamine con i recettori α- e β-adrenergici a livello del sistema immunitario potrebbe comportare un incremento del legame NFkB-DNA che determinerebbe un rilascio di mediatori dell'infiammazione (105,106). Le citochine pro-infiammatorie, a loro volta, potrebbero raggiungere l'encefalo e, a livello della microglia, attivare il segnale della cascata infiammatoria, determinando una neuro-infiammazione (11). Poi, il CRH, stimolato dalle citochine, a sua volta attiverebbe l'asse HPA che normalmente inibisce l'infiammazione, ma in condizioni patologiche perderebbe tale azione inibitoria. Infatti, durante un episodio depressivo o in condizioni di stress cronico, i glucocorticoidi non sono in grado di inibire la reazione infiammatoria e di sopprimere l'ulteriore rilascio di cortisolo. Tale condizione, definita "resistenza ai glucocorticoidi", sembra essere, almeno in parte, correlata all'azione delle citochine sui GR e determinare la persistenza dell'infiammazione a livello centrale e dell'attivazione dell'asse HPA

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



(96). Questi fenomeni, a loro volta, sembrano provocare effetti devastanti nel cervello quali eccitotossicità, riduzione del neurotrofismo e alterazione del metabolismo delle monoamine, tutti eventi che sembrano contribuire al danno encefalico che sottende, o accompagna, o consegue alla depressione (106).

**L'invecchiamento come punto d'incontro dell'interazione IDO-TDO**

L'invecchiamento si caratterizza per un'elevata sintesi di cortisolo conseguente a una disinibizione dell'asse HPA e un incremento dei livelli di INFγ e del TNFα (107-110). È importante sottolineare come l'aumento della produzione dell'allele T del gene INFγ+874 e dell'attività delle IDO sia un predittore di alta mortalità nei soggetti più anziani (111).

Allo stesso modo è stato visto come un ceppo di *Drosophila melanogaster*, portatore di un'anomalia nella produzione di KYN, presenti una durata di vita più lunga rispetto al tipo selvatico (112). Questi risultati suggeriscono che l'attivazione sia delle IDO sia delle TDO potrebbero comportare un elevato rischio di sviluppare un episodio depressivo maggiore nell'anziano.

**Neurogenesi e neurodegenerazione nella depressione**

Recenti studi di neuroimaging, e soprattutto la risonanza magnetica (RM), hanno contribuito a spiegare la fisiopatologia della depressione. Nei pazienti depressi sono state infatti riscontrate alterazioni strutturali a carico dell'ippocampo, della corteccia prefrontale, dell'amigdala, del cingolato anteriore e dei gangli basali (107,113-117), e anche alterazioni funzionali nella corteccia prefrontale mediale e orbitale, ippocampo, amigdala, nello striato e nel talamo, e nel tratto limbico-corticale-striatale-pallido-talamico (118-120). La perdita di volume di tale aree si correla sia alla riduzione del fenomeno della neurogenesi, sia a un incremento dei fenomeni neurodegenerativi (121).

I fenomeni di neurogenesi avvengono anche nell'adulto e rappresentano un processo fondamentale per l'integrità del cervello. La neurogenesi nell'adulto è localizzata nelle zone sub-ventricolari, dove le cellule migrano attraverso la via rostrale verso il bulbo olfattorio, e nella zona sub-granulare (122). Esperienze stressanti potrebbero inibire la neurogenesi nell'adulto nel giro dentato dell'ippocampo (123,124). Stress precoci, che potrebbero associarsi a sviluppo di anomalie a livello dell'ippocampo, dell'amigdala, della corteccia cingolata anteriore e del corpo calloso, sembrano provocare una riduzione prolungata nel tempo della neurogenesi. È stato dimostrato che la separazione di cuccioli di ratto dalle loro madri durante il periodo post-natale porta a un decremento della proliferazione di precursori delle cellule granulose dell'ippocampo durante lo sviluppo e nell'infanzia (125). Al contrario in modelli animali di arricchimento ambientale, come quello offerto dall'introduzione di una ruota girevole nella gabbia per compiere esercizio fisico, o la somministrazione di antidepressivi, sembrano avere un ruolo positivo sulla neurogenesi (126-128).

Le neurotrofine, in particolare il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF), sono fondamentali per la neurogenesi dell'adulto. Il BDNF attiva i fattori di trascrizione che a loro volta agiscono sui geni che controllano la vita/morte dei neuroni, nonché la differenziazione/crescita e la plasticità degli stessi (129,130). Il BDNF è un fattore neurotrofico ampiamente distribuito nell'encefalo che determina un incremento della lunghezza e della complessità dell'albero dendritico dei neuroni corticali e contribuisce al rimodellamento e alla distribuzione delle sinapsi lungo i processi neuronali e la crescita dendritica (131).

È stato ipotizzato che ridotte concentrazioni di fattori neurotrofici, in particolare il BDNF, potrebbero correlare con la perdita di volume di alcune strutture cerebrali osservate nella depressione. Nei topi knock-out eterozigoti (BDNF+/-), la neurogenesi nel giro dentato e nell'ippocampo è significativamente ridotta e ne consegue una marcata riduzione del volume del giro dentato (132). Nei campioni di tessuto cerebrale umano *post mortem* di soggetti morti suicidi che non assumevano farmaci psicotropi, l'espressione del BDNF era ridotta nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale ventrale, rispetto ai campioni di tessuti prelevati da soggetti morti per altre cause o suicidi che assumevano terapie specifiche (133). Altri studi che hanno valutato i livelli ematici periferici di BDNF in pazienti affetti da depressione hanno riscontrato ridotte concentrazioni sieriche e plasmatiche di BDNF e un loro incremento dopo antidepressivi (134-141). Una ricerca effettuata presso il nostro dipartimento ha confermato una riduzione dei livelli sierici e plasmatici di BDNF in 15 pazienti depressi, rispetto a un gruppo di soggetti sani di controllo (142). Valutando i pazienti nel corso di un follow-up di un anno, è stato visto che i livelli plasmatici di BDNF aumentavano già dopo un mese di terapia parallelamente al miglioramento della sintomatologia clinica, ma solo in quei pazienti che rispondevano (141).

L'alterazione dei normali processi neurogenetici osservata nella depressione, probabilmente legata alla riduzione dell'espressione e del funzionamento del BDNF, è stata correlata all'insorgenza di un processo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



infiammatorio. Studi condotti sugli animali avevano dimostrato che, in condizioni fisiologiche, le citochine (IL-1, IL-6, TNFα) giocavano un ruolo importante nel supporto trofico ai neuroni e nella stimolazione della neurogenesi (143,144). Una stimolazione patologica eccessiva e/o prolungata del sistema immunitario, come nel caso della depressione in cui si verifica una stimolazione stress-indotta della risposta infiammatoria, determina un incremento dei livelli cerebrali delle citochine, le quali, a loro volta, potrebbero indurre una riduzione del supporto neurotrofico e della neurogenesi in aree cerebrali di fondamentale importanza per il comportamento e in processi cognitivi (145-149). È stato anche riportato che la somministrazione di LPS poteva indurre un aumento della concentrazione di IL-1 e TNFα nell'ippocampo, ma anche determinare una riduzione dell'espressione del BDNF nell'ippocampo e quindi una riduzione della neurogenesi (149). La somministrazione acuta o cronica di IL-1, invece, determinava alterazioni citogenetitiche e neurogenetiche nell'ippocampo (143,146). Studi sperimentali hanno dimostrato che gli effetti acuti e cronici dello stress sul comportamento e sulla neuroplasticità potrebbero essere evitati con il blocco dell'attività delle citochine mediante la somministrazione di antagonisti del recettore dell'IL-1, o mediante l'utilizzo dell'IL-1 di topi knock-out o, ancora, col trapianto di cellule progenitrici che secernono antagonisti del recettore dell'IL-1 nell'ippocampo (143,146-148).

Inoltre, l'overdrive dell'asse HPA stress-correlato, che rappresenta uno dei più importanti correlati biologici della depressione, sembra giocare un ruolo importante nella riduzione dei processi neurogenetici (150-153). L'ipotesi che l'inibizione della neurogenesi conseguente a esperienze stressanti determini una maggiore esposizione del cervello ai glucocorticoidi è supportata dai risultati ottenuti, dopo surrenectomia, nei ratti adulti che non mostravano alterazioni della proliferazione delle cellule dell'ippocampo se separati dalla madre dopo la nascita (125). Altri dati sembrerebbero confermare gli effetti negativi dello stress e dei glucocorticoidi sulla plasticità dell'ippocampo: in vitro la somministrazione di corticosterone, così come l'esposizione cronica allo stress, può ridurre la plasticità sinaptica nel CA1 e nel giro dentato dell'ippocampo dei ratti, spiegando in parte i deficit cognitivi (154).

Bassi livelli di acidi grassi polinsaturi 3 potrebbero rappresentare un fattore di vulnerabilità della depressione attraverso il loro effetto sulla produzione di citochine infiammatorie (155). Questi composti sembrano avere un impatto positivo sulla neurogenesi nei topi adulti (156).

## CONCLUSIONI

Una delle prime formulazioni sulla biologia della depressione del 1969 prevedeva che il deficit serotoninergico presente in questa patologia fosse determinato per lo più da uno shunt del metabolismo del TRP dalla formazione di 5-HT a quella di KYN (14). La scoperta dell'attività neurotropa delle KYN sembrava supportare ulteriormente questa teoria (72,73). Più di recente è stato visto che l'IDO, l'enzima limitante questa via metabolica, viene attivato da citochine pro-infiammatorie, il che sembra conciliare, ma anche ampliare e integrare la teoria originaria con dati più recenti alla base dell'ipotesi infiammatoria della depressione. Il polimorfismo dei geni coinvolti nella produzione di cellule pro-infiammatorie fornisce un ulteriore prova del ruolo eziologico della up-regulation del metabolismo TRP-KYN nella depressione.

Questa review ha passato in rassegna gli studi di questi ultimi anni che hanno evidenziato come diversi fattori genetici e/o ambientali possano indurre depressione mediante una up-regulation del metabolismo del TRP-KYN. L'effetto dei fattori genetici potrebbe a sua volta essere mediato da una up-regulation indotta dalla citochine sulla IDO. La presenza contemporanea di numerosi alleli dei geni IFNγ +874 e TNFα-308 stimolerebbe un aumento delle citochine e di conseguenza una sorta di super-induzione delle IDO. L'effetto dei fattori ambientali, intesi come eventi vitali stressanti, potrebbe, invece, essere mediato dall'attivazione ormonale, soprattutto corticosteroidea, della TDO. La stimolazione della sintesi di cortisolo indotta dalle citochine pro-infiammatorie e l'aumento dell'attivazione delle IDO provocata da stress ormonali suggeriscono, inoltre, che la via del TRP-KYN potrebbe essere il punto d'incontro dell'interazione tra fattori genetici e ambientali, come si verifica anche nell'invecchiamento e, forse, in altre patologie neurodegenerative.

## BIBLIOGRAFIA


1. Maes M, Meltzer HY. Psychopharmacology, the fourth generation of progress. In: Bloom, Kupfer (ed). New York: Raven Press,1995.
2. Owens MJ, Nemeroff CB. The serotonin transporter and depression. Depress Anxiety 1998; 8: 5-12.
3. Marazziti D, Dell'Osso L, Rossi A, et al. Decreased platelet [3H]paroxetine binding sites in suicide attempters. Psych Res 2001; 103: 125-31.
4. Kirsch I. Antidepressant drugs "work", but they are not clinically effective. Br J Hosp Med 2008; 69: 359.
5. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



oxidative & nitrosative stress (IO6NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. Neuro Endocrinol Lett 2008; 29: 287-91.
6. Maes M, Yirmyia R, Noraberg J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. Metab Brain Dis 2009; 24: 27-53.
7. Zorilla EP, Luborsky L, McKay JR, Roesnthal R, Houldin A. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. Brain Behav Immun 2001; 15: 199-226.
8. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of major depression. Trend Immunol 2006; 27: 24-31.
9. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Cosyns P. Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression. Biol Psychiatry 1993; 34: 690-701.
10. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, et al. Serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. Biol Psychiatry 1997; 42: 349-58.
11. Qin L, Wu X, Block ML, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. Glia 2007; 55: 453-62.
12. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNFalpha signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. Biol Psychiatry 2006; 59: 775-85.
13. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 46-56.
14. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. Lancet 1969; 1: 32-9.
15. Rubin RT, Mandell AJ, Crandall PH. Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: Localization of stimulus sites. Science 1966; 153: 767-68.
16. Lapin IP. Convulsions and tremor in immature rats after intraperitoneal injection of kynurenine and its metabolites. Pharmacol Res Comm 1978; 10: 81-4.
17. Lapin IP. Neurokynurenines (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety. Adv Exp Med Biol 2003; 527: 121-25.
18. Oxenkrug GF, Lapin IP. Kynurenine pathway of the metabolism of tryptophan and its possible neuropharmacologic role. In: Yakovelev V (ed). Chemistry and pharmacology of indole compounds. Kishinev: Stinza, 1975.
19. Lapin IP. Antagonism of kynurenic acid to anxiogens in mice. Life Sci 1998; 63: 231-36.
20. Lapin IP. Kynurenines and anxiety. Adv Exp Med Biol 1996; 398: 191-94.
21. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 1-10.
22. Hayaishi O. Properties and function of indoleamine 2,3-dioxygenase. J Biochem 1976; 79: 13-21.
23. Gál EM, Sherman AD. L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. Neurochem Res 1980; 5: 223-39.
24. Kopin IJ, Pare CB, Axelrod J, Weissbach H. The fate of melatonin in animals. J Biol Chem 1961; 236: 3072-5.
25. Walsh HA, Daya S. Inhibition of hepatic tryptophan-2,3-dioxygenase: superior potency of melatonin over serotonin. J Pineal Res 1997; 23: 20-3.
26. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science 1980; 210: 1267-69.
27. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev 2005; 9: 41-50.
28. Oxenkrug GF, Requintina PJ. Melatonin and jet lag syndrome: experimental model and clinical implications. CNS Spectrums 2003; 8: 139-48.
29. Oxenkrug GF. Genetic and hormonal regulation of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism: new target for clinical intervention in vascular dementia, depression and aging. Ann NY Acad Sci 2007; 1122: 35-49.
30. Guidetti P, Amori L, Sapko MT, Okuno E, Schwarcz R. Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. J Neurochem 2007; 102: 10311.
31. Zarate CA, Jr Quiroz JA, Singh JB, et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. Biol Psychiatry 2005; 57: 430-2.
32. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 199-214.
33. Zawilska JB, Rosiak J, Senderecka M, Nowak JZ. Suppressive effect of NMDA receptor antagonist MK-801 on nocturnal serotonin N-acetyltransferase activity in the rat pineal gland. Pol J Pharmacol 1997; 49: 479-83.
34. Müller N, Schwarz M. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelins dichotomy: Schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258: 97-106.
35. Oxenkrug GF. Tryptophan metabolism as a new target for the treatment of schizophrenia. US Psychiatry Review 2007: 38-9.
36. Oxenkrug GF. Antioxidant effects of N-acetylserotonin: possible mechanisms and clinical implications. Ann NY Acad Sci 2005; 1053: 334-47.
37. Melillo G, Cox DW, Biragyn A, Sheffler LA, Varesio L. Regulation of nitric-oxide synthase mRNA expression by interferon-gamma and picolinic acid. J Biol Chem 1994; 269: 8128-33.
38. Schwieler L, Erhardt S, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. Effects of COX-1 and COX-2 inhibitors on the firing of rat midbrain dopaminergic neurons: possible involvement of endogenous kynurenic acid. Synapse 2006; 59: 290-8.
39. Manev G, Manev R. 5-lipoxygenase as a possible biological link between depressive symptoms and atherosclerosis. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1333.
40. Oxenkrug GF. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders and dysregulation of tryptophan-kynurenine pathway metabolism. Ann NY Acad Sci 2010; 1199: 1-14.
41. Oxenkrug GF. Antidepressant effect of N-acetylserotonin in relation to aging, hypertension and cancer. In: Berstein L (ed). Hormones, age and cancer. St. Petersburg: Nauka, 2005.
42. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alphabased immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 86-90.
43. Wichers MC, Koek GH, Robaeys G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. Mol Psychiatr 2005; 10: 538-44.
44. Maes M, Capuron L, Ravaud A, et al. Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity is associated with depressive symp-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40



toms and cytokine production in cancer patients receiving interleukin-2-based immunotherapy. Neuropsychopharmacol 2001; 24: 130-40.
45. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 1-10.
46. Borland LM, Michael AC. Voltammetric study of the control of striatal dopamine release by glutamate. J Neurochem 2004; 91: 220-9.
47. Khaspekov L, Kida E, Victorov I, Mossakowski MJ. Neurotoxic effect induced by quinolinic acid in dissociated cell culture of mouse hippocampus. J Neurosci Res 1989; 22: 150-7.
48. Pemberton LA, Kerr SJ, Smythe G, Brew BJ. Quinolinic acid production by macrophages stimulated with IFNγ, TNF-alpha, and IFNα. J Interf Cytokine Res 1997; 17: 589-95.
49. Kerr SJ, Armati PJ, Guillemin GJ, Brew BJ. Chronic exposure of human neurons to quinolinic acid results in neuronal changes consistent with AIDS dementia complex. AIDS 1998; 12: 355-63.
50. Levivier M, Przedborski S. Quinolinic acid-induced lesions of the rat striatum: quantitative autoradiographic binding assessment. Neurol Res 1998; 20: 46-56.
51. Stone TW, Behan WM. Interleukin-1beta but not tumor necrosis factor-alpha potentiates neuronal damage by quinolinic acid: protection by an adenosine A2A receptor antagonist. J Neurosci Res 2007; 85: 1077-85.
52. Rios C, Santamaria A. Quinolinic acid is a potent lipid peroxidant in rat brain homogenates. Neurochem Res 1991; 16: 1139-43.
53. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 1-10.
54. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. Mol Psychiatry 2007; 12: 988-1000.
55. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. CNS Spectr 2008; 13: 501-10.
56. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Forrest CM. Tryptophan loading induces oxidative stress. Free Radic Res 2004; 38: 1167-71.
57. Maes M, Meltzer HY, Scharpe S, et al. Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. Psychiatr Res 1993; 49: 151-65.
58. Maes M, Scharpe S, Meltzer H, et al. Increased neopterin and interferon gamma secretion and lower L-tryptophan levels in major depression: further evidence for immune activation in severe depression. Psychiatr Res 1994; 54: 143-60.
59. Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. Cytokine 2000; 12: 588-94.
60. Maes M, Mihaylova I, Ruyter MD, Kubera M, Bosmans E. The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression – and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28: 826-31.
61. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. J Affect Disord 2002; 72: 237-41.
62. Wichers MC, Koek GH, Robaeys G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. Mol Psychiatr 2005; 10: 538-44.
63. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. Mol Psychiatry 2009; 14: 511-22.
64. Rubin RT. Adrenal cortical activity changes in manic-depressive illness. Influence on intermediary metabolism of tryptophan. Arch Gen Psychiatry 1967; 17: 671-9.
65. Bender DA, Laing AE, Vale JA, Papadaki L, Pugh M. The effects of oestrogen administration on tryptophan metabolism in rats and in menopausal women receiving hormone replacement therapy. Biochem Pharmacol 1983; 32: 843-8.
66. Shibata K, Toda S. Effects of sex hormones on the metabolism of tryptophan to niacin and to serotonin in male rats. Biosci Biotechnol Biochem1997; 61: 1200-2.
67. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferongamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. FASEB J 1991; 5: 2516-22.
68. Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: Neuropsychiatric and immunological consequences. Curr Drug Metab 2000; 1: 193-204.
69. Alberati-Giani D, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, Cesura AM. Regulation of the kynurenine metabolic pathway by interferon-gamma in murine cloned macrophages and microglial cells. J Neurochem 1996; 66: 996-1004.
70. Sweeten TL, Ferris M, McDougle CJ, Kwo P, Taylor MW. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in vivo by IFN-con1. J Interferon Cytokine Res 2001; 21: 631-3.
71. Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. Semin Oncol 1998; 25: 23-9.
72. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon-alpha. Biol Psychiatry 2004; 56: 819-24.
73. Bonaccorso S, Meltzer HY, Maes M. Psychological and behavioral effects of interferons. Curr Opin Psychiatry 2000; 13: 673-7.
74. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. J Interferon Cytokine Res 2005; 25: 20-30.
75. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor-alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. J Exp Med 1993; 177: 557-60.
76. Liebau C, Baltzer AW, Schmidt S, et al. Interleukin-12 and interleukin-18 induce indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity in human osteosarcoma cell lines independently from interferon-gamma. Anticancer Res 2002; 22: 931-36.
77. Kwidzinski E, Bunse J, Aktas O, et al. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-regulates autoimmune inflammation. FASEB J 2005; 19: 1347-9.
78. O'Connor JC, André C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. J Neurosci 2009; 29: 4200-9.
79. Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human INFG gene: Absolute correlation with a polymorphic CA micro marker of high INFG gene. Hum Immunol 2000; 61: 8333-66.
80. Anuradha B, Rakh SS, Ishaq M, eMurthy KJ, Valluri VL. Interferon-gamma Low producer genotype +874 overrepresented in Bacillus Calmette-Guerin nonresponding children. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 325-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40




81. Raitala A, Pertovaara M, Karjalainen J, Oja SS, Hurme M. Association of interferon-gamma+874(T/A) single nucleotide polymorphism with the rate of tryptophan catabolism in healthy individuals. Scand J Immunol 2005; 61: 387-90.
82. Jun TY, Pae CU, Hoon-Han, et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. Psychiatr Genet 2003; 13: 179-81.
83. Pae CU, Lee KU, Han H, Serretti A, Jun TY. Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population. Psychiatry Res 2004; 125: 65-8.
84. Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, et al. Association of tumor necrosis factor –308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. Neuropsychobiology 2008; 57: 88-94.
85. Kawaguchi R, Ozawa-Kondo M, Ohta-Misaki I, et al. Prolactin (PRL) up-regulates indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in CD14+ cells. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2005; 228: 407-12.
86. Fox HS, Bond BL, Parslow TG. Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. J Immunol 1991; 146: 4362-7.
87. Ozaki Y, Edelstein MP, Duch DS. The actions of interferon and antiinflammatory agents of induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in human peripheral blood monocytes. Biochem Biophys Res Commun 1987; 144: 1147-53.
88. Coryell W, Fiedorowicz J, Zimmerman M, Young E. HPA-axis hyperactivity and mortality in psychotic depressive disorder: preliminary findings. Psychoneuroendocrinol 2008; 33: 654-8.
89. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. Diagnosis of endogenous depression. Comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria. J Affect Disord 1980; 2: 177-94.
90. Brown WA, Shuey I. Response to dexamethasone and subtype of depression. Arch Gen Psychiatry 1980; 37: 747-51.
91. Mendlewicz J, Charles G, Franckson JM. The dexamethasone suppression test in affective disorder: relationship to clinical and genetic subgroups. Br J Psychiatry 1982; 141: 464-70.
92. Evans DL, Nemeroff CB. The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis. J Psychiatr Res 1987; 21: 185-94.
93. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1997; 154: 1497-503.
94. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpre S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? Am J Psychiatry 1993; 150: 1189-93.
95. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses. Endocr Rev 1996; 17: 64-102.
96. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents; the role of cytokines in the pathophysiology of Major Depression. Biol Psych 2009; 65: 732-41.
97. Cassidy EM, Manning D, Byrne S, et al. Acute effects of low-dose interferon-alpha on serum cortisol and plasma interleukin-6. J Psychopharmacol 2002; 16: 230-4.
98. Soygur H, Palaoglu O, Akarsu ES, et al. Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych 2007; 31: 1242-7.
99. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. Am J Psychiatry 2003; 160: 1342-5.
100. Pariante CM, Nemeroff CB, Miller AH. Glucocorticoid receptors in depression. Isr J Med Sci 1995; 31: 705-12.
101. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. Biol Psychiatry 2001; 49: 391-404.
102. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav Immun 2007; 21: 9-19.
103. Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. Ann N Y Acad Sci 2009; 1179: 86-105.
104. Mazzeo RS, Donovan D, Fleshner M, et al. Interleukin-6 response to exercise and high-altitude exposure: influence of alpha-adrenergic blockade. J Appl Physiol 2001; 91: 2143-9.
105. Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, Kennedy SL, Nickerson M, Greenwood BN. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. Neurosci 2005; 135: 1295-307.
106. Campbell S, MacQueen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. Curr Opin Psychiatry 2006: 19: 25-33.
107. Dilman VM, Lapin IP, Oxenkrug GF. Serotonin and aging. In: Essman W (ed). Serotonin in health and disease. New York, London: Spectrum, 1979.
108. Oxenkrug GF, McIntyre IM, Stanley M, Gershon S. Dexamethasone suppression test: experimental model in rats and effect of age. Biol Psychiat 1984; 19: 413-16.
109. Oxenkrug GF, Pomara N, McIntyre I, Branconnier RJ, Stanley M, Gershon S. Aging and cortisol resistance to suppression by dexamethasone: a positive correlation. Psychiatry Res 1983; 10: 125-30.
110. Rodríguez MI, Escames G, López LC, et al. Chronic melatonin treatment reduces the age-dependent inflammatory process in senescence-accelerated mice. J Pineal Res 2007; 42: 272-9.
111. Pertovaara M, Raitala A, Lehtimaki T, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality. Mech Ageing Dev 2006; 127: 497-9.
112. Oxenkrug GF. The extended life span of Drosophila melanogaster eye-color (white and vermilion) mutants with impaired formation of kynurenine. J Neural Transm 2010; 117: 23-6.
113. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 1998; 172: 527-32.
114. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 3908-13.
115. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. Neuroreport 1998; 9: 2023-28.
116. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 1999; 19: 5034-43.
117. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 1387-92.
118. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. Biol Psychiatry 2000; 48: 791-800.
119. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder: effects on the brain. Biol Psychiatry 2003; 54: 338-52.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.158.184 Sun, 28 Apr 2024, 05:34:40




120. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. Neuromolecular Med 2004; 5: 11-25.
121. Sapolsky RM. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? Biol Psychiatry 2004; 56: 137-9.
122. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. J Pharmacol Exp Ther 2001; 99: 401-7.
123. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. Neuroscience 1994; 61: 203-9.
124. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. J Neurosci 1997; 17: 2492-8.
125. Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. Nat Neurosci 2004; 7: 841-6.
126. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS,. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci 2000; 20: 9104-10.
127. Bjornebekk A, Mathe AA, Brene S. The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. Int J Neuropsychopharmacol 2005; 8: 357-68.
128. Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF kappa B inhibition. Brain Res 2005; 1034: 11-24.
129. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2006; 361: 1545-64.
130. Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L. NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines. Riv Psichiatr 2009: 44: 79-87.
131. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. Nat Neurosci 2002; 5: 1177-84.
132. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. J Neurochem 2002; 82: 1367-75.
133. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. Biol Psychiatry 2005; 57: 1068-72.
134. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. Neurosci Lett 2002; 328: 261-4.
135. Gonul AS, Akdenz F, Taneli DO, Eker C, Vahip S. The effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13: S203.
136. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. Biol Psychiatry 2003; 54: 70-5.
137. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. Neuropsychobiol 2005; 51: 234-8.
138. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. Progr Neuropsychopharm Biol Psychiatry 2005; 29: 261-5.
139. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in post-mortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. Molec Brain Research 2005; 136: 29-37.
140. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. Neuropsychopharmacol 2004; 29: 795-8.
141. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. J Affect Dis 2008; 105: 279-83.
142. Catena Dell'Osso M, Piccinni A, Faravelli L, Massimetti G, Marazziti D. Drug-free depressed patients show decreased plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. Clinical Neuropsychiatry 2007; 4: 122-6.
143. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. Mol Psychiatry 2008; 13: 717-28.
144. Bernardino L, Agasse F, Silva B, Ferreira R, Grade S, Malva JO. Tumor necrosis factor-alpha modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. Stem Cells 2008; 26: 2361-71.
145. Schulte-Herbruggen O, Nassenstein, C, Lommatzsch M, Quarcoo D, Renz H, Braun A. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. J Neuroimmunol 2005; 160: 204-9.
146. Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 751-6.
147. Ben Menachem-Zidon O, Goshen I, Kreisel T, et al. Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis. Neuropsychopharm 2008; 33: 2251-62.
148. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. Neuroscience 2003; 121: 847-53.
149. Wu CW, Chen YC, Yu L, et al. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. J Neurochem 2007; 103: 2471-81.
150. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glia cells. Biol Psychiatry 2000; 48: 766-77.
151. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. Brain Research Rev 2004; 45: 104-14.
152. Levinson DF. The genetics of depression: a review. Biol Psychiatry 2006; 60: 84-92.
153. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006; 59: 1116-27.
154. Alfarez DN, Joëls M, Krugers HJ. Chronic unpredictable stress impairs long-term potentiation in rat hippocampal CA1 area and dentate gyrus in vitro. Eur J Neurosci 2003; 17: 1928-34.
155. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. Psychiatr Res 1999; 85: 275-91.
156. Beltz BS, Tlusty MF, Benton JL, Sandeman DC. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. Neurosci Lett 2007; 145: 154-8.