



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche dello Sviluppo, della Personalità e
delle Relazioni Interpersonali**

Elaborato finale

**Il ruolo dell'infiammazione nell'eziologia del disturbo
depressivo maggiore: un'analisi della letteratura**

**The role of inflammation in the etiology of major depressive disorder:
a literature analysis**

Relatrice

**Prof.ssa. Patron Elisabetta
Dipartimento di Psicologia Generale**

***Laureanda: Bonafin Talia
Matricola: 1229925***

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 – IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE	2
1.1. Criteri diagnostici nel DSM-5-TR	2
1.2. Prevalenza, esordio e decorso	3
1.3. Eziologia multifattoriale	4
CAPITOLO 2 – L’INFIAMMAZIONE: UN FENOMENO COMPLESSO	7
2.1. Dall’inflammatione periferica al cervello: la neuroinflammatione	10
2.2. Dal cervello all’inflammatione periferica	11
CAPITOLO 3 – L’INFIAMMAZIONE E IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE	13
3.1. Evidenze utili per comprendere il ruolo dell’inflammatione nel DDM	13
3.1.1. <i>Aumento di biomarker infiammatori nei pazienti con DDM</i>	13
3.1.2. <i>L’inflammatione periferica e i sintomi depressivi: una relazione bidirezionale?</i>	15
3.1.3. <i>Effetti dell’inflammatione acuta indotta</i>	16
3.1.4. <i>Effetti dell’inflammatione cronica</i>	17
3.1.5. <i>Ridurre l’inflammatione in pazienti con DDM ha effetti anti-depressivi</i>	18
3.2. Il ruolo eziologico dell’inflammatione nel DDM	20
3.2.1. <i>Effetti delle citochine pro-infiammatorie sull’asse HPA</i>	23
3.2.2. <i>Effetti delle citochine pro-infiammatorie sul SNC: i neurotrasmettitori</i>	24
CONCLUSIONI	28
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	29
RIFERIMENTI SITOGRAFICI	37

INTRODUZIONE

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è uno dei disturbi mentali più diffusi nella popolazione generale, determina una compromissione del benessere della persona e del suo funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti di vita ed è associato ad alti tassi di mortalità. Il rischio di suicidio nei pazienti con DDM è 17 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (American Psychiatric Association, 2022), così come è maggiore il rischio di sviluppare diverse condizioni mediche croniche (Dean e Keshavan, 2017). Considerando che meno della metà delle persone con DDM raggiunge una remissione sintomatologica completa e una percentuale significativa di pazienti non beneficia di alcun trattamento standard disponibile (Ming-hu *et al.*, 2019), continua ad avere un'importanza *vitale* la ricerca volta alla comprensione, ancora limitata, dei fattori eziologici alla base del disturbo e del loro meccanismo di azione e interazione, necessaria per la progettazione di interventi di prevenzione e terapie efficaci. Assumendo questa prospettiva, diverse evidenze sembrano confermare l'ipotesi secondo cui l'infiammazione svolgerebbe un ruolo eziologico centrale non solo in diverse patologie mediche, come malattie cardiovascolari, il diabete, il cancro, l'artrite reumatoide, l'asma e diversi disturbi neurologici, tra cui la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la malattia di Huntington, l'ictus e la sclerosi multipla (Han e Ham, 2021), ma anche nel DDM. L'obiettivo del presente elaborato è comprendere, alla luce dei principali risultati presenti nella letteratura scientifica, il grado e il modo in cui l'infiammazione è coinvolta nell'eziologia multifattoriale del DDM, considerando le principali interazioni dell'infiammazione con altri sistemi biologici coinvolti nella stessa.

Si tenterà di dar seguito a questo obiettivo nel terzo capitolo. Nel primo capitolo si cercherà piuttosto di offrire, a scopo introduttivo, un'immagine complessiva del disturbo depressivo maggiore, focalizzandosi sui criteri diagnostici proposti nell'ultima edizione del manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM), cioè il DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022), sulla prevalenza, sull'esordio, sul decorso e sull'eziologia del disturbo. Nel secondo capitolo, verrà definita e contestualizzata l'infiammazione, focalizzandosi sulle citochine e sulla relazione bidirezionale tra il cervello e l'infiammazione che avviene nel resto del corpo.

CAPITOLO 1 – IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

1.1. Criteri diagnostici nel DSM-5-TR

Secondo il DSM-5-TR (APA, 2022), per poter diagnosticare il disturbo depressivo maggiore devono essere soddisfatti cinque criteri diagnostici. Innanzitutto, deve verificarsi almeno un episodio depressivo maggiore (criterio A), che è caratterizzato dalla presenza concomitante, per almeno due settimane consecutive, di almeno 5 dei sintomi riportati nella Figura 1.1, di cui uno deve essere necessariamente il primo o il secondo:

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (o irritabile, nei bambini e negli adolescenti).
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
3. Significativa perdita di peso non dovuta a dieta o aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni (o incapacità di raggiungere l'aumento di peso atteso nei bambini).
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni, osservabile dagli altri.
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni.
8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni.
9. Ricorrenti pensieri di morte, che non si limitano alla paura di morire, ricorrente ideazione suicidaria, con o senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio.

Figura 1.1: Sintomi che possono caratterizzare un episodio depressivo maggiore (APA, 2022).

Secondo il criterio B, i sintomi appena riportati devono causare “disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti” (APA, 2022, p. 183) e non devono essere attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica (criterio C). Quest'ultimo criterio permette di distinguere il DDM dal disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci e dal disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica (APA, 2022). Quando i sintomi depressivi emergono in individui che hanno patologie mediche, come ad esempio il cancro o il diabete, si può fare diagnosi di DDM a meno che non siano completamente attribuibili, dal punto di vista eziologico, alla condizione medica in corso (APA, 2022). Inoltre, secondo il criterio D, il paziente deve sperimentare “almeno un episodio depressivo che non è meglio spiegato dal disturbo schizoaffettivo e non si

sovrappone alla schizofrenia, al disturbo schizofreniforme, al disturbo delirante, al disturbo con altra specificazione o al disturbo senza specificazione dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici” (APA, 2022, p. 183). Nel caso in cui il paziente avesse uno di questi disturbi e fossero rispettati i criteri per un episodio depressivo maggiore, si può fare diagnosi di disturbo depressivo con altra specificazione (APA, 2022). Infine, non devono essersi verificati episodi maniacali o ipomaniacali (criterio E). Infatti, se oltre all’episodio depressivo maggiore il soggetto avesse fatto esperienza di episodi maniacali, affiancati o meno da episodi ipomaniacali, si potrebbe ipotizzare un disturbo bipolare di tipo I. Se invece avesse esperito episodi solo ipomaniacali, si potrebbe ipotizzare il disturbo bipolare di tipo II (APA, 2022).

Oltre ai criteri necessari per fare diagnosi di DDM, il DSM-5-TR (APA, 2022) propone diversi specificatori. In primis, viene richiesto di specificare se si è verificato un solo episodio depressivo maggiore o se gli episodi sono ricorrenti. Nel secondo caso, è possibile specificare se la ricorrenza segue un pattern stagionale. Se sono attualmente soddisfatti i criteri delineati per l’episodio depressivo maggiore, va indicata la severità dei sintomi, l’eventuale presenza di caratteristiche psicotiche, se queste sono congruenti o incongruenti allo stato dell’umore, se è presente catatonia, ansia, se il disturbo è connotato da caratteristiche miste, melancoliche o atipiche e se l’esordio è collocabile nel peripartum. Infine, se attualmente non sono soddisfatti i criteri delineati per l’episodio depressivo maggiore, va indicato lo stato di remissione (APA, 2022).

1.2. Prevalenza, esordio e decorso

Il DSM-5-TR riporta stima di prevalenza a 12 mesi del DDM negli Stati Uniti del 7% (APA, 2022). Negli Stati Uniti “la prevalenza in soggetti di età compresa tra 18 e 29 anni è tre volte superiore a quella in soggetti che hanno 60 anni o più” (APA, 2022, p. 187) ed è due volte superiore nelle donne rispetto agli uomini (APA, 2022). Volendo considerare il contesto italiano, scarseggiano dati recenti sulla prevalenza del DDM, sebbene, secondo i dati Istat, sia il disturbo mentale più diffuso in Italia (Istituto Nazionale di Statistica, 2018). Può essere utile riportare i dati raccolti tra il 2017 e il 2020 dalla sorveglianza Passi (Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia), avviata nel 2006 con l’obiettivo di monitorare lo stato di salute della popolazione italiana di età compresa tra i 18 e i 69 anni. Per rilevare la presenza di sintomi depressivi è stato utilizzato il *Patient Health Questionnaire-2* (PHQ-2), che tuttavia si limita a valutare la frequenza di umore

depresso e della mancanza di interesse o piacere nelle attività nelle ultime due settimane. La stima della prevalenza di sintomi depressivi valutati con il PHQ-2 è 6.2% (95% CI: [6.0%, 6.4%]). Questi sintomi sono risultati essere più frequenti nelle donne, nelle persone che hanno dai 50 ai 69 anni, nelle persone che vivono da sole, che non hanno un lavoro stabile, con patologie croniche, difficoltà economiche e un basso livello di istruzione.

Per quanto riguarda l'esordio del DDM, può avvenire in ogni momento del ciclo di vita, anche se la probabilità che si verifichi aumenta in modo significativo con la pubertà (APA, 2022).

Il decorso del DDM è variabile, ed influenzato da fattori sociali quali “povertà, razzismo e marginalizzazione” (APA, 2022, p. 188) e dal fatto che il soggetto che riceve il trattamento abbia sviluppato i sintomi depressivi recentemente o abbia piuttosto un disturbo depressivo cronico. In quest'ultimo caso, è meno probabile che il trattamento porti ad una completa remissione. La probabilità di remissione è minore anche quanto più l'episodio depressivo è grave, ha una durata prolungata, è associato a caratteristiche psicotiche, ansia o disturbi di personalità (APA, 2022). Infine, gli episodi depressivi maggiori tendono ad essere ricorrenti. Da uno studio longitudinale condotto su 318 soggetti di età compresa tra i 17 e i 76 anni è emerso che il rischio di ricaduta aumenta ad ogni nuovo episodio del 16% e diminuisce nel tempo all'aumentare della durata dalla remissione (Solomon *et al.*, 2000). Tuttavia, se nella fase di remissione persistono sintomi depressivi, anche lievi, il rischio di ricaduta è elevato, soprattutto se “l'episodio depressivo precedente è stato grave, in individui giovani e che hanno già sperimentato più episodi depressivi” (APA, 2022, p. 188).

1.3. Eziologia multifattoriale

Attualmente, il DDM è concepito come l'esito dell'interazione complessa di più fattori che si collocano su diversi livelli. In altre parole, presenta un'eziologia multifattoriale (Kring *et al.*, 2015). Innanzitutto, esiste una predisposizione genetica, che non è attribuibile ad un singolo gene ma è poligenica (Kring *et al.*, 2015). Infatti, per le persone che hanno parenti di primo grado con diagnosi di DDM il rischio di svilupparlo a loro volta è da 2 a 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (APA, 2022). La stima di ereditabilità per il DDM, cioè la percentuale di varianza del disturbo nella popolazione che può essere spiegata dall'azione dei geni, è del 40% a livello della

popolazione generale (Gonda e Petschner, 2021). Questa stima è più elevata (72%) quando la sintomatologia depressiva è grave e gli episodi sono ricorrenti, indicando che in alcuni sottotipi di depressione il contributo genetico è maggiore (Gonda *et al.*, 2019). Il ruolo dei geni nell'eziologia del DDM non può essere tuttavia considerato indipendentemente dai fattori ambientali a cui l'individuo è esposto, dal momento che da un lato i geni influenzano il comportamento e le esperienze a cui l'individuo si espone, dall'altro lato queste ultime influenzano l'espressione dei geni (Kring *et al.*, 2015). Sono stati identificati numerosi fattori di rischio ambientali del DDM, alcuni dei quali si presentano addirittura nella fase prenatale, come, ad esempio, l'esposizione intrauterina allo stress materno o ad un'infezione (Lopizzo *et al.*, 2015). Tra questi, è stato dimostrato che le esperienze infantili avverse, quali il divorzio dei genitori (Gilman *et al.*, 2003) e abusi fisici o sessuali (Widom *et al.*, 2007), e gli eventi di vita stressanti, come la perdita del lavoro, di un'amicizia importante o di una relazione romantica (Brown e Harris, 1989), esercitano un impatto decisivo sulla probabilità di insorgenza del DDM. Questi ultimi spesso fungono da fattori precipitanti, cioè innescano la manifestazione dell'episodio depressivo.

Alla luce di questi dati, per spiegare l'eziologia del DDM si fa tradizionalmente riferimento al modello diatesi-stress, che è stato introdotto negli anni Settanta da Zubin e Spring per spiegare le cause che conducono alla schizofrenia (Zubin e Spring, 1977). Secondo questo modello, affinché si sviluppi un disturbo mentale è necessaria la compresenza della diatesi, cioè una vulnerabilità allo sviluppo di un certo disturbo, e dello stress. Questa concettualizzazione permette di comprendere perché una percentuale di individui relativamente bassa (10-20%) sviluppa un disturbo, come la depressione, in risposta allo stress (Ming-Hu *et al.*, 2019): deve esservi una vulnerabilità. La vulnerabilità per il DDM si colloca non solo a livello genetico e ambientale, come visto sopra, ma anche a livello psicologico, neurobiologico, neuroendocrino e immunitario. Infatti, alcuni fattori cognitivi aumentano il rischio di sviluppare il DDM, quali, ad esempio, uno stile di attribuzione per cui il soggetto interpreta le cause di eventi negativi come globali e stabili (Abramson *et al.*, 1989) o la ruminazione, cioè la tendenza ad assumere pensieri o comportamenti che focalizzano ripetutamente l'attenzione sul proprio stato emotivo negativo, sulle possibili cause e conseguenze dello stesso (Morrow e Nolen-Hoeksema, 1990). Inoltre, il rischio di sviluppare il DDM è maggiore in individui con alti livelli di nevroticismo (APA, 2022), un tratto di personalità che consiste in un'affettività negativa intensa e frequente. Infine, come detto sopra, c'è una predisposizione biologica allo

sviluppo del DDM. In sintesi, la ricerca sulla fisiopatologia del DDM ha rilevato alla base del disturbo una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamic–pituitary–adrenal*, HPA) e dei sistemi serotoninergico, noradrenergico, dopaminergico e glutammatergico, infiammazione, come emergerà dai prossimi capitoli, e alterazioni funzionali o strutturali in alcune strutture cerebrali coinvolte nell'esperienza e nella regolazione emotiva, come l'amigdala e la corteccia prefrontale, o nella ricerca della ricompensa, come lo striato (Kring *et al.*, 2015). Questi sistemi sono in stretta relazione tra loro, e l'alterazione di uno di questi sistemi può attivare a cascata alterazioni in tutti gli altri (Dean e Keshavan, 2017). Infatti, come si vedrà nel capitolo 3, l'infiammazione può influenzare praticamente tutti gli altri fattori biologici implicati nel DDM (Miller *et al.*, 2009).

Per concludere, è importante sottolineare che l'attuale comprensione dei fattori genetici e biologici implicati nel DDM è ancora limitata, così come lo è l'efficacia degli attuali farmaci antidepressivi a disposizione (Gonda e Petschner, 2021). Un ostacolo in tale comprensione deriva dal fatto che la maggior parte degli studi presenti in letteratura si riferiscono in generale al DDM, mentre all'interno di questa etichetta diagnostica possono rientrare condizioni molto eterogenee, non solo a livello fenotipico, data la molteplicità di combinazioni possibili dei sintomi inseriti nei criteri diagnostici nel DSM-5-TR (APA, 2022), ma anche nel background genetico e neurobiologico (Gonda e Petschner, 2021).

CAPITOLO 2 – L'INFIAMMAZIONE: UN FENOMENO COMPLESSO

Poiché l'obiettivo centrale del presente elaborato è comprendere la relazione tra il DDM e l'infiammazione, si è ritenuto opportuno provare innanzitutto a definire e contestualizzare da un lato il DDM, cosa che ci si è proposti di fare nel primo capitolo, dall'altro l'infiammazione, cosa che si tenterà di fare ora.

La risposta infiammatoria viene innescata quando microrganismi patogeni, cioè in grado di causare malattie, quali virus, batteri e parassiti (Curtis *et al.*, 2015), riescono ad avere accesso all'interno del nostro organismo superando alcune barriere fisiche, quali le mucose che rivestono le superfici interne del corpo e la pelle, e chimiche, come il lisozima presente nella saliva (Bargellini, 2001). Solitamente, queste barriere sono efficaci nell'impedire l'ingresso di microrganismi patogeni, che avviene principalmente quando la superficie interna o esterna del nostro corpo subisce una lesione (Bargellini, 2001). La risposta infiammatoria ha lo scopo di eliminare dalla zona lesionata microrganismi e cellule morte, preparando i tessuti danneggiati ai processi di riparazione (Bargellini, 2001). I passaggi della risposta infiammatoria, che nell'esempio è provocata da una scheggia che si infila nel dito di una mano portando ad una piccola lesione e favorendo l'ingresso di batteri nell'organismo, sono sintetizzati nella figura 2.1.

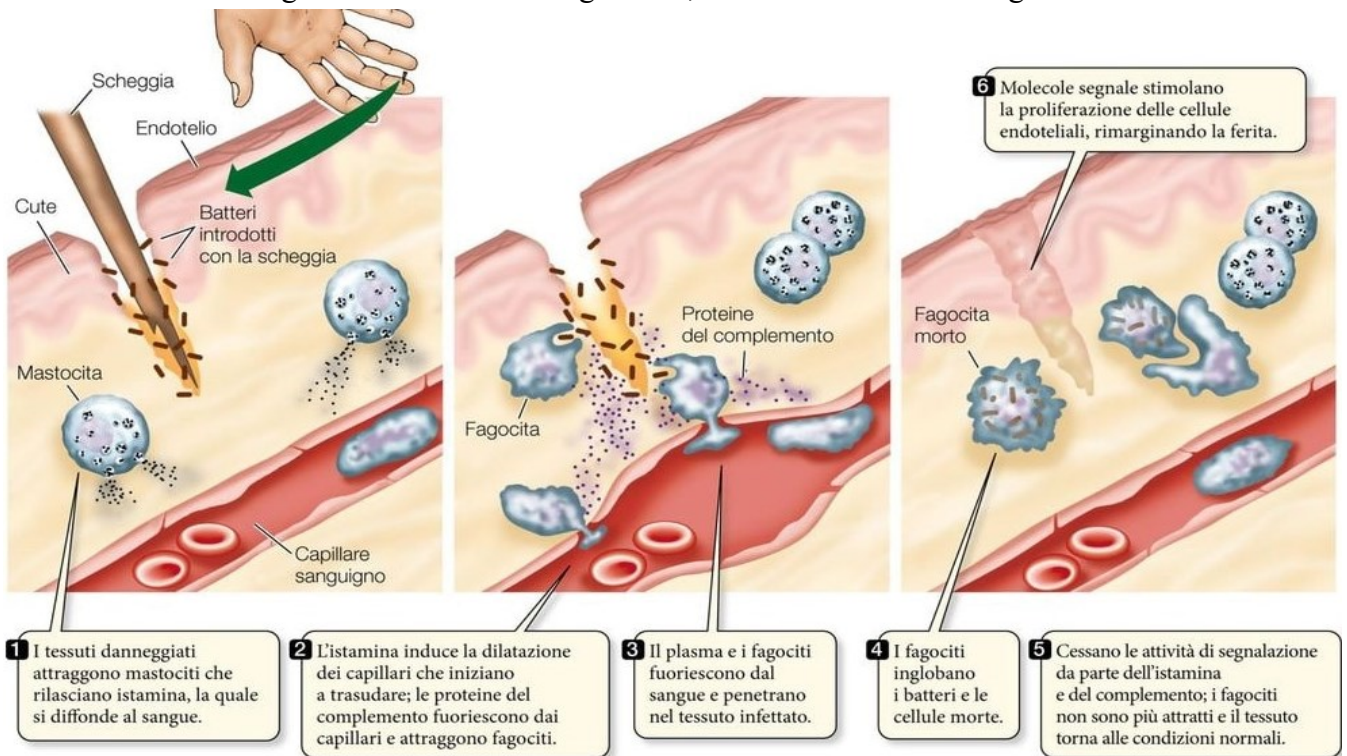


Figura 2.1: Fasi della risposta infiammatoria (immagine ripresa dal sito riportato a p. 37)

Le principali cellule coinvolte nella risposta infiammatoria sono globuli bianchi (o leucociti), come i mastociti, che rilasciano istamina, e fagociti, ovvero cellule capaci di

distruggere microrganismi o altre cellule infettate avvolgendoli e inglobandoli (Curtis *et al.*, 2015). Esempi di fagociti sono i macrofagi e le cellule dendritiche (Curtis *et al.*, 2015). Le sostanze chimiche che vengono rilasciate durante la risposta infiammatoria sono definite “mediatori dell’infiammazione” (Bargellini, 2001). Oltre all’istamina e alle proteine del complemento rappresentate nell’immagine, vi sono numerosi altri mediatori dell’infiammazione (per una descrizione completa si veda Medzhitov, 2008). In questo elaborato si farà prevalentemente riferimento alle citochine, un insieme ampio ed eterogeneo di polipeptidi, che fungono da messaggeri chimici permettendo alle cellule coinvolte nella risposta infiammatoria di comunicare, anche quando sono molto distanti tra loro (Curtis *et al.*, 2015). Nonostante siano state identificate un gran numero di citochine, è possibile e utile individuare alcune caratteristiche che le accomunano (per una presentazione più dettagliata si veda Abbas *et al.*, 2008). Innanzitutto, non sono generalmente presenti all’interno delle cellule come molecole preformate, ma vengono sintetizzate quando le cellule vengono stimulate da determinati induttori che hanno l’effetto di avviare la trascrizione di specifici geni (Abbas *et al.*, 2008). Dopo esser state sintetizzate, vengono secrete rapidamente e si legano a specifici recettori espressi sulla superficie delle cellule target (Abbas *et al.*, 2008). Inoltre, le citochine non agiscono in modo indipendente tra di loro, ma sono in grado di influenzarsi reciprocamente (Abbas *et al.*, 2008) e costituiscono uno dei biomarcatori dell’infiammazione più utilizzati nella ricerca e nella clinica. Queste possono essere genericamente suddivise in citochine pro-infiammatorie, se promuovono la risposta infiammatoria, e anti-infiammatorie, se la inibiscono (vedi Tabella 2.1). Alcune citochine, come l’interleuchina 8 (IL-8), sono capaci di esercitare effetti pro-infiammatori o anti-infiammatori a seconda della loro concentrazione (Schiepers *et al.*, 2005).

Citochine pro-infiammatorie	Citochine anti-infiammatorie
Interleuchina 1 (IL-1)	Interleuchina 4 (IL-4)
Interleuchina 2 (IL-2)	Interleuchina 8 (IL-8)
Interleuchina 6 (IL-6)	Interleuchina 10 (IL-10)
Interleuchina 8 (IL-8)	Interleuchina 13 (IL-13)
Interleuchina 12 (IL-12)	
Fattore di necrosi tumorale α (<i>tumor necrosis factor</i> , TNF- α) e TNF- β	
Interferone α (IFN- α) e IFN- γ	

Tabella 2.1: le principali citochine pro- e antinfiammatorie (adattata da Schiepers *et al.*, 2005).

La risposta infiammatoria, le cellule e le molecole coinvolte nella stessa, e le barriere fisiche e chimiche a cui si è fatto riferimento, fanno parte dell'*immunità innata*, cioè un insieme di sistemi attraverso cui l'organismo cerca di impedire l'ingresso di microrganismi patogeni ed eventualmente eliminarli una volta entrati secondo modalità aspecifiche, cioè non modulate sulla base della specifica tipologia di microrganismo patogeno invasore (Curtis *et al.*, 2015). L'immunità innata differisce da quella acquisita, che include invece componenti in grado di "riconoscere un particolare invasore e predisporre un attacco proprio contro di esso" (Curtis *et al.*, 2015, p. 201), ovvero di innescare risposte altamente specifiche ai microrganismi patogeni.

Fino ad ora è stata brevemente presentata la risposta infiammatoria acuta in risposta all'invasione di microrganismi patogeni che avviene in una zona del corpo esterna al sistema nervoso centrale (SNC), ma questa non è l'unica forma di infiammazione esistente. È infatti possibile definire diverse tipologie di infiammazione sulla base di alcune caratteristiche.

Innanzitutto, l'infiammazione può essere distinta in infiammazione periferica, quando avviene nel corpo al di fuori del SNC, e infiammazione centrale o neuroinfiammazione, quando avviene nel SNC (Mukhara *et al.*, 2020). Nel SNC, le principali cellule coinvolte nella neuroinfiammazione sono la microglia e gli astrociti (Troubat *et al.*, 2021), due tipologie di cellule gliali che risiedono nel sistema nervoso insieme ai neuroni (Bear *et al.*, 2016). Al di là delle specifiche e differenti funzioni che possono svolgere microglia e astrociti, entrambi assumono una morfologia differente a seconda del loro stato funzionale (Troubat *et al.*, 2021) e possono rilasciare diverse citochine pro-infiammatorie inducendo neuroinfiammazione in risposta a numerosi segnali, tra cui, come si vedrà, le stesse citochine provenienti dalla periferia del corpo.

L'infiammazione periferica, sulla base della sua estensione spaziale, può essere ulteriormente classificata in localizzata o sistemica (Slavich e Irwin, 2014) quando coinvolge tutto il corpo. Anche i sintomi e i segni dell'infiammazione periferica possono variare, passando dal calore, dall'arrossamento, dal gonfiore e dal dolore nella zona lesionata o infetta ad un aumento della temperatura corporea, della frequenza cardiaca, respiratoria e febbre (Slavich e Irwin, 2014). Vi sono invece forme di infiammazione che non lasciano segni visibili: è il caso dell'infiammazione cronica sistemica di basso grado, che è coinvolta nell'eziologia di un elevato numero di patologie (Medzhitov, 2008) e, come si vedrà, nel DDM.

Inoltre, la risposta infiammatoria, sia periferica che centrale, può essere innescata da una gamma di fattori molto ampia (Medzhitov, 2008), che include lesioni dei tessuti, microrganismi patogeni e altri elementi esogeni come allergeni, corpi estranei o composti tossici (Medzhitov, 2008). In alcuni casi, l'infiammazione può derivare da alterazioni biologiche derivanti da stress psicologico (Slavich e Irwin, 2014) e da alcuni aspetti legati allo stile di vita della persona, come la dieta o l'esercizio fisico (Berk *et al.*, 2013). Questo è particolarmente rilevante nella presente trattazione, dal momento che l'infiammazione che, come si vedrà, si rileva nei pazienti con DDM, è presumibilmente causata da questi fattori. Tra le varie cause della neuroinfiammazione, quali infezioni, malattie autoimmuni, invecchiamento, malattie metaboliche, stress, aspetti relativi allo stile di vita, vi è anche la stessa infiammazione periferica (Mukhara *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2022).

Considerando la durata dell'infiammazione, sia periferica che centrale, è possibile distinguere tra infiammazione acuta, che si risolve nel giro di alcuni giorni, e infiammazione cronica, che invece può persistere per settimane, mesi o anni (Lawrence e Gilroy, 2007). A tal proposito, è importante esplicitare che l'infiammazione, quando è disregolata nell'intensità o nella durata, può provocare danni seri al nostro organismo e avere effetti patologici, mentre quando è controllata è fondamentale per il ripristino dell'omeostasi nell'organismo (Medzhitov, 2008), per la salute e per la sopravvivenza. Ad esempio, in presenza di lesione cerebrale, la neuroinfiammazione ha effetti positivi in quanto permette la ricostruzione del tessuto, tuttavia, quando le cause sono persistenti nel tempo e portano a neuroinfiammazione cronica, questa può avere effetti deleteri ed essere implicata nell'esordio e nell'esacerbazione di condizioni quali la malattia di Alzheimer, di Parkinson e, come si vedrà in seguito, depressione (Mukhara *et al.*, 2020).

2.1. Dall'infiammazione periferica al cervello: la neuroinfiammazione

Un aspetto fondamentale relativamente al tema trattato in questo elaborato è il fatto che l'infiammazione periferica può influenzare il cervello, presupposto biologico fondamentale per ipotizzare che anche l'infiammazione periferica possa contribuire all'eziologia di un disturbo *mentale* come il DDM. Un ruolo centrale in questo senso è svolto dalle citochine periferiche, che possono comunicare con il SNC. Queste, innanzitutto, possono inviare indirettamente segnali al cervello, ad esempio attraverso l'attivazione di nervi afferenti primari, quali il nervo vago o il nervo trigemino (Dantzer *et al.*, 2008), o legandosi a recettori presenti nelle cellule cerebrovascolari endoteliali

innescando l'attivazione di secondi messaggeri, quali ossido nitrico e prostaglandine (Schiepers *et al.*, 2005). In secondo luogo, le citochine possono comunicare con il SNC accedendovi direttamente attraverso diverse vie (Schiepers *et al.*, 2005). È infatti crollato il mito secondo cui il cervello sarebbe un organo immunoprivilegiato, cioè assolutamente protetto, attraverso la barriera emato-encefalica (*blood-brain barrier*, BBB), da elementi idrofili che possono circolare nel sangue, incluse cellule e molecole del sistema immunitario (Troubat *et al.*, 2021).

Una volta entrate nel SNC, legandosi a specifici recettori presenti nelle cellule gliali, le citochine periferiche possono indurre la produzione di citochine nel cervello, innescando la neuroinfiammazione in specifiche regioni cerebrali (Sun *et al.*, 2022). Nel capitolo 3 si analizzerà il modo in cui la neuroinfiammazione può portare ad alterazioni a livello cerebrale e neuroendocrino tipicamente associate al DDM.

2.2. Dal cervello all'infiammazione periferica

L'infiammazione periferica può essere innescata e inibita anche da neurotrasmettitori e ormoni rilasciati da sistemi che hanno origine nel SNC (Irwin e Cole, 2011). Dunque, se è vero che l'infiammazione periferica può influenzare il SNC, può avvenire anche il processo inverso: il SNC è in grado regolare l'infiammazione periferica.

In generale, il ruolo primario del SNC è quello di valutare i possibili effetti dell'ambiente percepito sul benessere dell'organismo, interpretando gli stimoli esterni come minacciosi o non minacciosi, e modulare i processi fisiologici interni, inclusa l'infiammazione, per favorire un adattamento ottimale a tali condizioni. In presenza di condizioni stressanti, come ad esempio quelle di natura sociale, tra cui il conflitto, il giudizio, il rifiuto o l'isolamento sociale, il SNC può attivare una serie di sistemi e innescare processi fisiologici che si traducono in un incremento dell'infiammazione periferica (Slavich e Irwin, 2014). Oltre all'infiammazione periferica, alcune condizioni stressanti sono in grado di innescare anche neuroinfiammazione (Kim *et al.*, 2022). Il fatto che lo stress possa promuovere un processo infiammatorio a livello periferico e centrale risulta particolarmente rilevante ai fini della presente trattazione, dal momento che esso costituisce uno dei maggiori fattori di rischio per il DDM. L'infiammazione sembrerebbe dunque essere un mediatore centrale nella relazione tra stress e DDM.

In particolare, sono stati identificati tre principali sistemi, strettamente interconnessi, attraverso cui il cervello può regolare l'infiammazione periferica (Raison *et al.*, 2006) modulando la produzione di citochine. *In primis*, l'attivazione della branca

simpatica del sistema nervoso autonomo, spesso associata alla risposta da stress, può portare ad un aumento dell'infiammazione periferica (Raison *et al.*, 2006). Quando è attivato, il sistema nervoso simpatico (SNS) regola le risposte infiammatorie attraverso due processi principali: il SNS rilascia noradrenalina e, innervando la ghiandola surrenale, innesca il rilascio di adrenalina, le quali si legano ai recettori adrenergici α e β presenti nelle cellule immunitarie, attivando i fattori di trascrizione dei geni responsabili della sintesi di citochine pro-infiammatorie (Haskó e Szabó, 1998). Anche il sistema nervoso parasimpatico (SNP), che generalmente ha una risposta opposta al SNC, favorendo quando è attivo l'omeostasi, sembra contribuire alla regolazione della risposta infiammatoria. È stato dimostrato che il SNP blocca la sintesi di citochine pro-infiammatorie attraverso il rilascio di acetilcolina, che inibisce l'attivazione del fattore nucleare- κ B nelle cellule immunitarie (Pavlov e Tracey, 2005), un fattore di trascrizione dei geni per la sintesi di citochine pro-infiammatorie. Infine, anche l'asse HPA è coinvolto nella regolazione dell'infiammazione. Quando si è esposti a situazioni stressanti, l'ipotalamo rilascia l'ormone per il rilascio della corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), che agisce sull'ipofisi innescando la sintesi e il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (*adreno cortico tropic hormone*, ACTH), il quale, a sua volta, stimola la secrezione di glucocorticoidi agendo sulla parte corticale della ghiandola surrenale (Rosenzweig *et al.*, 1998). I glucocorticoidi generalmente esercitano un'azione anti-infiammatoria, tant'è che glucocorticoidi sintetici come il prednisone o il desametasone sono ampiamente utilizzati per trattare disturbi infiammatori (Troubat *et al.*, 2021). Tuttavia, numerose evidenze suggeriscono che l'azione dei glucocorticoidi sia più complessa di quanto si pensasse un tempo, in quanto, in determinate circostanze, possono avere anche effetti pro-infiammatori (Cruz-Topete e Cidlowski, 2015).

CAPITOLO 3 – L’INFIAMMAZIONE E IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

L’ipotesi secondo cui l’infiammazione sarebbe coinvolta nell’eziologia del DDM non è recente, ma può essere fatta risalire già agli inizi degli anni Novanta, quando Smith formulò la *macrophage theory of depression* (Smith, 1991). Lo scopo che ci si propone in questo capitolo è quello di presentare una panoramica complessiva su quanto si sa attualmente circa il ruolo eziologico dell’infiammazione per il DDM. Anche se molti dei dati che la letteratura riporta sul tema dell’infiammazione in relazione alla depressione non si riferiscono specificatamente al DDM, ma a sintomi depressivi o ad altri disturbi depressivi, si è scelto di considerarli ugualmente in quanto utili alla comprensione, seppure per via indiretta, della relazione tra infiammazione e DDM.

3.1. Evidenze utili per comprendere il ruolo dell’infiammazione nel DDM

3.1.1. Aumento di biomarker infiammatori nei pazienti con DDM

Numerosi studi hanno misurato biomarker dell’infiammazione periferica sistemica, tra cui diverse citochine e la proteina di fase acuta C reattiva (*C-reactive protein*, CRP)¹, in pazienti con DDM e in gruppi di controllo non depressi, prelevando campioni di sangue. I risultati che sono stati più frequentemente replicati sono un aumento statisticamente significativo delle concentrazioni medie di IL-6, TNA- α e CRP (Raison, 2014) nei pazienti depressi rispetto ai controlli.

Altri studi, sebbene in minor numero data la ridotta disponibilità di tecniche in grado di rilevare risposte infiammatorie nel SNC anche moderate (Miller *et al.*, 2013), hanno misurato biomarker di neuroinfiammazione in pazienti con DDM rispetto ai controlli. Da una meta-analisi che includeva 12 studi sulle concentrazioni di IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-1 β nel liquido cerebrospinale, sono state trovate maggiori concentrazioni medie di IL-6, TNF- α e IL-8 nei pazienti con DDM (Enache *et al.*, 2019). Inoltre, è stata osservata maggiore attivazione della microglia rispetto ai controlli (Enache *et al.*, 2019), che, come si è visto nel capitolo precedente, svolge un ruolo chiave nel processo di neuroinfiammazione. Questo è emerso sia da alcuni studi post-mortem che da una meta-

¹ La CRP è una proteina che viene sintetizzata e rilasciata dal fegato in risposta all’infiammazione, in particolare all’azione di IL-6, e può svolgere azioni sia pro- che anti-infiammatorie (Nehring *et al.*, 2022). I livelli di CRP aumentano rapidamente in risposta all’infiammazione e diminuiscono rapidamente quando questa viene meno. Dunque, un aumento di CRP persistente è associato a infiammazione cronica (Nehring *et al.*, 2022).

analisi su studi in cui, per verificare la presenza di neuroinfiammazione, è stata misurata attraverso la tomografia ad emissioni di positroni l'aumentata l'espressione della proteina traslocatrice (*translocator protein*, TSPO) come biomarker dell'attivazione delle cellule microgliali nel cervello di pazienti con DDM. Tali risultati vanno considerati con prudenza, poiché sembra che l'espressione di TSPO nel cervello umano, a differenza di quanto avviene nei roditori, non aumenti quando la microglia è nella condizione di attivazione pro-infiammatoria (Owen *et al.*, 2017).

È opportuno procedere con cautela nell'interpretazione dei dati riportati fino ad ora per evitare di giungere a conclusioni errate o semplicistiche. Innanzitutto, il fatto che nei gruppi di pazienti depressi siano state osservate concentrazioni *medie* maggiori di biomarker infiammatori periferici e centrali rispetto ai controlli non avviene perché *tutti* i pazienti con DDM hanno livelli più elevati di marcatori rispetto a *tutti* i soggetti del controllo, ma, probabilmente, perché la *proporzione* di individui in cui vi è un aumento di tali marcatori, dunque infiammazione, nella popolazione depressa è maggiore rispetto a quella nella popolazione di controllo (Raison, 2014).

È importante esplicitare che nei pazienti con DDM che presentano un aumento di biomarker infiammatori periferici, questo è comunque tendenzialmente contenuto (Raison e Miller, 2011). Infatti, si ritiene che tale sottogruppo di pazienti sia caratterizzato a livello periferico da infiammazione *di basso grado* (Osimo *et al.*, 2019).

Da una meta-analisi che ha incluso 37 studi pubblicati fino a luglio 2018 in cui erano stati misurati i livelli di CRP in pazienti con DDM, la stima della proporzione di pazienti che presenta un'infiammazione di basso grado è del 27% (95% CI: [21%, 34%]) (Osimo *et al.*, 2019). Nella letteratura scarseggiano invece studi sulla prevalenza della neuroinfiammazione in pazienti con DDM. Si potrebbe ipotizzare che nei pazienti con infiammazione periferica sistemica vi sia una concomitante infiammazione centrale, dato che la prima può innescare la seconda, come visto nel capitolo precedente.

Dunque, i risultati riportati fino ad ora, ottenuti da studi trasversali, suggeriscono la presenza di infiammazione periferica sistemica di basso grado e neuroinfiammazione in una proporzione non irrilevante di pazienti con DDM, gettando le basi per poter pensare che l'infiammazione possa essere coinvolta nel disturbo depressivo maggiore almeno in un sottogruppo di pazienti. Tuttavia, non consentono di comprendere la direzione della relazione tra infiammazione e DDM, cioè se l'aumento di biomarker infiammatori osservato nel sottogruppo di pazienti con DDM sia causa o conseguenza del disturbo. Per poter affermare l'esistenza di una relazione causale tra infiammazione, periferica e

centrale, e DDM, si dovrebbe poter dimostrare che la prima precede ed è in grado di indurre il DDM.

3.1.2. *L'infiammazione periferica e i sintomi depressivi: una relazione bidirezionale?*

Sono in aumento studi longitudinali che mostrano che livelli elevati basali di biomarker infiammatori a livello periferico predicono lo sviluppo di sintomi depressivi in fasi successive, sostenendo la possibilità che l'infiammazione periferica e dunque presumibilmente la neuroinfiammazione siano coinvolte nell'eziologia del DDM, piuttosto che esserne una conseguenza (Khandaker *et al.*, 2017). Ad esempio, Gimeno e collaboratori, in uno studio longitudinale, hanno rilevato che concentrazioni basali elevate di CRP e IL-6 nel sangue erano predittori dei sintomi depressivi al follow-up a 10 anni, anche dopo l'aggiustamento per numerose variabili confondenti. Nello specifico, lo studio indagava sintomi depressivi di natura cognitiva, attraverso una sottoscala composta da 4 item del *General Health Questionnaire* (GHQ), che chiedevano ai partecipanti se recentemente avessero pensato di essere persone insignificanti, avessero sentito che la vita è completamente senza speranza, che non vale la pena di essere vissuta o che non riuscivano a fare nulla perché troppo stressati (Gimeno *et al.*, 2009). Da molti altri studi è emerso che livelli elevati di biomarker infiammatori sono associati longitudinalmente allo sviluppo di sintomi depressivi non solo cognitivi, e sembrano predire anche la gravità di tali sintomi (Zalli *et al.*, 2016).

Gli studi longitudinali che si sono occupati di comprendere la direzione della relazione tra infiammazione e depressione non hanno però fornito risultati univoci. Infatti, alcuni di questi hanno suggerito che anche i sintomi depressivi possono predire un aumento dell'infiammazione nel tempo, dunque potenzialmente provocarla. Ad esempio, dallo studio longitudinale condotto su un campione di 263 soggetti adulti è emerso che la gravità dei sintomi depressivi, valutata attraverso il *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II, Beck *et al.*, 1996), prediceva la variazione dei livelli di IL-6 nel sangue misurati dopo 6 anni e non viceversa (Stewart *et al.*, 2009). Allo stato attuale, è ragionevole ipotizzare una relazione bidirezionale tra infiammazione e sintomi depressivi, per cui l'infiammazione può indurre sintomi depressivi e viceversa, creando un potenziale circolo vizioso. Uno studio longitudinale che supporta tale ipotesi è ad esempio quello di Huang e collaboratori condotto su 166 gemelli adulti, in cui si è rilevato che elevati livelli periferici di IL-6 alla baseline sembrano essere un fattore di rischio per lo sviluppo di

sintomi depressivi 7 anni dopo, mentre sintomi depressivi più gravi alla baseline aumentano la probabilità di CRP elevata 7 anni dopo (Huang *et al.*, 2019).

3.1.3. Effetti dell'inflammatione acuta indotta

Oltre a studi longitudinali osservazionali, sono stati utilizzati diversi modelli sperimentali per comprendere se l'inflammatione potesse causare sintomi depressivi nell'uomo (Dooley *et al.*, 2018), che prevedono la somministrazione a livello periferico di sostanze in grado di innescare una risposta infiammatoria e la valutazione degli effetti psicologici e comportamentali che questa può avere.

Un primo modello prevede l'assegnazione casuale dei partecipanti ad un gruppo sperimentale, a cui viene somministrata una bassa dose di endotossine² (< 1 ng/kg) (Slavich e Irwin, 2014), o ad un gruppo controllo a cui viene somministrato un placebo. Si è osservato che la somministrazione di endotossine, a differenza del placebo, porta entro poche ore ad aumenti medi dei livelli ematici di TNF- α e IL-6 (Reichenberg *et al.*, 2001), più o meno elevati a seconda del ceppo batterico e della dose, che tuttavia sembrano risolversi entro sei ore dalla somministrazione (Dooley *et al.*, 2018). Inoltre, può portare a umore negativo, anedonia, compromissioni del funzionamento cognitivo, quali un decremento nelle prestazioni di memoria verbale e non verbale, affaticamento, alterazioni del sonno, ridotta assunzione di cibo e ritiro sociale (Dooley *et al.*, 2018).

Un secondo modello prevede l'assegnazione casuale dei partecipanti ad un gruppo sperimentale a cui viene somministrazione del vaccino contro il tifo o ad un gruppo controllo a cui viene somministrato un placebo. Anch'esso, rispetto al placebo, porta ad aumenti livelli ematici di IL-6 e TNF- α entro poche ore dalla somministrazione (Strike *et al.*, 2004), quindi è capace di innescare una risposta infiammatoria, che, anche in questo caso, sembra risolversi in un tempo relativamente contenuto, entro 32 ore (Dooley *et al.*, 2018). Inoltre, può portare a sintomi depressivi quali un abbassamento del tono dell'umore (Strike *et al.*, 2004), sintomi cognitivi, come ad esempio confusione, e affaticamento (Harrison *et al.*, 2009). Entrambi i modelli dimostrano che processi infiammatori acuti, cioè a breve termine, sono capaci di innescare sintomi depressivi in individui sani dal punto di vista medico, che tuttavia vengono osservati nell'arco di tempo

² Le endotossine sono componenti della membrana cellulare esterna dei batteri gram-negativi (DellaGioia e Hannestad, 2010), come la *Salmonella abortus equi*, che vengono sottoposte ad un processo di purificazione in laboratorio in modo che non siano infettive ma siano comunque capaci di innescare una risposta infiammatoria (Reichenberg *et al.*, 2001).

immediatamente successivo all'esposizione allo stimolo infiammatorio, suggerendo la loro natura transitoria. Sebbene siano stati individuati alcuni limiti nell'utilizzo di modelli animali per comprendere ciò che avviene nell'uomo, l'infiammazione acuta indotta ad esempio dalla somministrazione di citochine, come IL-1, o endotossine, può portare anche negli animali alterazioni comportamentali molto simili ai sintomi depressivi (Dunn *et al.*, 2005), che sembrano avere la funzione adattiva di favorire i processi di guarigione e recupero dell'organismo da infezioni o lesioni (Slavich e Irwin, 2014).

3.1.4. Effetti dell'infiammazione cronica

Un terzo modello che è stato utilizzato per studiare se l'infiammazione potesse causare sintomi depressivi prevede lo studio degli effetti del trattamento con interferone alfa (IFN- α) (Dooley *et al.*, 2018), previsto per la cura di diverse patologie mediche, come l'epatite C, una malattia infettiva causata dall'*hepatitis C virus* (Slavich e Irwin, 2014). La terapia prevede solitamente la somministrazione di IFN- α a livello periferico, che ha effetti anti-virali e pro-infiammatori (Troubat *et al.*, 2021), più volte alla settimana per più mesi e permette di osservare gli effetti di processi infiammatori cronici (Dooley *et al.*, 2018). Sebbene la somministrazione di IFN- α abbia benefici clinici dal punto di vista medico, numerosi studi hanno dimostrato che spesso porta all'insorgenza di sintomi depressivi clinicamente significativi, che possono essere marcati al punto da soddisfare i criteri diagnostici per un disturbo depressivo in una percentuale significativa dei pazienti trattati, anche se i tassi di incidenza riportati dalla letteratura sono molto variabili (10-40%) (Lotrich, 2013). Il disturbo depressivo che emerge come conseguenza del trattamento con IFN- α viene definito disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci (APA, 2022).

Oltre all'infiammazione cronica indotta dalla somministrazione di sostanze esogene, è stato osservato anche l'infiammazione cronica che caratterizza diverse patologie mediche porta frequentemente a sintomi depressivi rilevanti per cui si può ipotizzare una diagnosi di disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica (APA, 2022). Ad esempio, questo può avvenire in malattie autoimmuni quali la psoriasi, l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie intestinali o il lupus erimatoso sistemico, che derivano da un "errore" del sistema immunitario che riconosce alcune cellule e tessuti del nostro organismo come estranee e potenzialmente nocive e innesca processi infiammatori locali o sistemici (Rosenblat *et al.*, 2014). Anche malattie cardiovascolari,

il cancro, alcuni disturbi neurologici, diabete, obesità, sindrome metabolica, asma e allergie sottendono processi infiammatori e sono frequentemente accompagnati da sintomi depressivi (Rosenblat *et al.*, 2014; Han e Ham, 2021). Particolarmente interessante è dunque il fatto che lo sviluppo di sintomi depressivi in pazienti con queste condizioni mediche non deriva esclusivamente dalla *consapevolezza* dell'individuo di avere una malattia, ma anche più direttamente dai processi biologici dell'infiammazione (Bullmore, 2018). A tale proposito, è opportuno citare le parole del neuroscienziato Edward Bullmore relativamente ad una paziente con artrite reumatoide con sintomi depressivi: “La signora P. era depressa non tanto perché *sapeva* di avere un'infiammazione ma, più semplicemente, perché *era* infiammata” (Bullmore, *The inflamed mind: A radical new approach to depression*, 2018, p. 70). Che l'infiammazione sia causa dei sintomi depressivi in queste condizioni mediche è supportato dal fatto che trattamenti anti-infiammatori utilizzati per curare o migliorare la condizione medica infiammatoria in corso alleviano anche i sintomi depressivi (Rosenblat *et al.*, 2014).

3.1.5. Ridurre l'infiammazione in pazienti con DDM ha effetti anti-depressivi

Una prova diretta del fatto che l'infiammazione può essere un fattore causale del DDM deriva dagli studi sugli effetti anti-depressivi dell'utilizzo di composti anti-infiammatori o altri interventi in grado di ridurre l'infiammazione in pazienti con DDM. Lo studio di tali effetti assume particolare rilevanza se si considera che, nonostante l'ampia gamma di trattamenti psicologici e farmacologici a disposizione che agiscono prevalentemente regolando i livelli di neurotrasmettitori nel cervello, circa il 30% dei pazienti con DDM non giunge a remissione sintomatologica e la probabilità di recidiva resta elevata (Bai *et al.*, 2020).

Innanzitutto, è stato dimostrato in numerosi studi che la somministrazione di composti anti-infiammatori, farmacologici e non, è più efficace nel ridurre la sintomatologia depressiva, aumentare i tassi di risposta al trattamento e di remissione rispetto ad un placebo. A tale proposito, si può fare riferimento alla meta-analisi condotta da Bai e collaboratori, che ha incluso tutti gli studi randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT) pubblicati fino al 31/12/2018 in cui sono stati valutati gli effetti, sia in termini di efficacia nel ridurre la sintomatologia depressiva sia in termini di sicurezza fisica del paziente, di diversi agenti anti-infiammatori somministrati a pazienti con diagnosi di DDM (Bai *et al.*, 2020). Su 26 studi inclusi, 18 avevano studiato gli effetti

della somministrazione di agenti anti-infiammatori in aggiunta ad un trattamento farmacologico antidepressivo standard. In tali studi i pazienti venivano casualmente assegnati ad un gruppo sperimentale in cui veniva somministrato l'agente anti-infiammatorio + il trattamento antidepressivo, o al gruppo di controllo, in cui veniva somministrato un placebo + il trattamento antidepressivo. I restanti 8 avevano studiato gli effetti di agenti anti-infiammatori come monoterapia e prevedevano l'assegnazione casuale dei pazienti ad un gruppo sperimentale in cui erano sottoposti solo al trattamento anti-infiammatorio o ad un gruppo di controllo in cui veniva somministrato solo il placebo (Bai *et al.*, 2020). Dagli studi, sono stati estratti o ricavati, sia nel gruppo sperimentale che nel gruppo controllo, i valori medi del cambiamento nei punteggi di depressione dal momento pre-trattamento alla fine del trattamento. Si è osservato che gli agenti anti-infiammatori avevano un effetto antidepressivo maggiore rispetto al placebo, cioè il punteggio della scala di depressione dalla fase pre-trattamento alla fase in cui questo è stato concluso si riduceva maggiormente quando veniva somministrato l'agente anti-infiammatorio rispetto al placebo. Inoltre, i tassi di risposta e di remissione quando venivano somministrati agenti anti-infiammatori erano significativamente superiori a quelli del placebo. Infine, è emerso che gli agenti anti-infiammatori erano sicuri dal punto di vista dei possibili effetti collaterali, con tassi di eventi avversi simili a quelli del placebo (Bai *et al.*, 2020). Questi risultati erano già stati ottenuti in altre meta-analisi, come quella di Köhler-Forsberg, in cui si è rilevato che farmaci anti-infiammatori non aumentavano il rischio di sintomi gastrointestinali, problemi cardiovascolari e dolore rispetto al placebo, mentre il rischio di infezioni era maggiore, ma non statisticamente significativo (Köhler-Forsberg *et al.*, 2019).

Anche alcuni interventi che non prevedono la somministrazione di sostanze sono capaci di ridurre l'infiammazione e hanno dimostrato di avere effetti anti-depressivi, diventando strategie utili nel trattamento del DDM. Tra questi vi sono, ad esempio, programmi che prevedono attività fisica (Martinsen, 2008; Berk *et al.*, 2013) e pratiche yoga (Esteveao, 2022).

Dunque, gli studi sull'efficacia del trattamento del DDM con composti o altre tipologie di intervento che riducono l'infiammazione sembrano confermare un ruolo causale della stessa nel DDM e aprire spiragli di luce verso nuove opzioni terapeutiche, anche in ragione dei risultati circa la sicurezza di farmaci anti-infiammatori. Tuttavia, poiché gli studi RCT sui composti anti-infiammatori hanno utilizzato campioni medio-piccoli, quelli che si sono rilevati efficaci dovrebbero essere testati in studi RCT condotti

su larga scala (Brundin e Achtyes, 2019). Inoltre, uno dei limiti della meta-analisi di Bai e collaboratori, e altre simili (vedi Köhler-Forsberg *et al.*, 2019), consiste nel fatto che il campione di pazienti con DDM non è stato stratificato in sottogruppi a seconda dei livelli basali di biomarker infiammatori, che non sono stati misurati e monitorati nel corso del trattamento (Brundin e Achtyes, 2019). Infatti, se è vero che sono emersi *in media* un aumento degli effetti anti-depressivi degli agenti anti-infiammatori rispetto al placebo, è ragionevole pensare che vi siano delle differenze individuali nella risposta al trattamento. È necessario comprendere se tali differenze siano spiegate da differenze nei livelli di infiammazione basale, come è emerso in diversi studi (Raison, 2014).

3.2. Il ruolo eziologico dell'infiammazione nel DDM

Da quanto è emerso fino ad ora, le evidenze presenti nella letteratura sembrano confermare l'ipotesi secondo cui l'infiammazione può essere coinvolta nell'eziologia del DDM. Tuttavia, è possibile porsi alcune domande la cui risposta favorisce una comprensione più specifica e meno superficiale del ruolo dell'infiammazione nel DDM. Quali forme di infiammazione sono coinvolte nell'eziologia del DDM? Questa domanda sorge inevitabilmente se si considera che, come si è visto nel capitolo 2, l'infiammazione è un processo eterogeneo che può assumere diverse forme. Nel corso del presente capitolo si è tentato di fornire gli strumenti per poter rispondere a tale domanda.

Il DDM può essere causato innanzitutto da un'infiammazione a livello periferico che si presenta in forma sistemica, dato che si è rivelato un aumento di biomarker di questo tipo di infiammazione nella circolazione sanguigna periferica dei pazienti con DDM, e di basso grado, dato che l'aumento di tali biomarker è comunque contenuto. Inoltre, sebbene allo stato attuale non esistano dimostrazioni dirette di questo, è possibile ipotizzare che l'infiammazione periferica alla base del DDM sia cronica. Infatti, l'infiammazione acuta, generalmente, porta a sintomi depressivi transitori, la cui presenza tendenzialmente non è sufficiente per ipotizzare un disturbo depressivo. Questo sarebbe in linea con il fatto che i processi infiammatori hanno valore adattivo, anche dal punto di vista dei loro effetti a livello psicologico, finché avvengono entro un determinato limite anche temporale, e diventano disfunzionali quando tale limite viene superato.

Dato che l'infiammazione periferica sistemica, cronica e di basso grado può fungere da fattore causale per il DDM, ci si potrebbe chiedere: quali sono le cause di tale forma di infiammazione? È interessante notare che i fattori capaci di provocarla, quali lo stress e alcuni aspetti relativi allo stile di vita come abitudini alimentari inadeguate,

sedentarietà, alterazioni del sonno, fumo (Berk *et al.*, 2013) sono allo stesso tempo noti per aumentare il rischio di sviluppare il DDM. Tale forma di infiammazione sembrerebbe dunque essere uno dei fattori che media la relazione tra i fattori considerati e lo sviluppo di DDM. Dato che la maggior parte di questi sono plastici e controllabili, è importante promuovere uno stile di vita sano che non favorisca questa forma di infiammazione non solo negli individui con DDM, come si è accennato relativamente ai programmi di attività fisica, ma anche in quelli ancora sani, in un'ottica di prevenzione.

Sebbene la maggior parte delle evidenze riportate si focalizzino maggiormente sul ruolo eziologico dell'infiammazione a livello periferico nella depressione, probabilmente perché è più semplice da rilevare e studiare, si è visto che l'infiammazione periferica è capace di influenzare il SNC attraverso diverse vie e innescare neuroinfiammazione, che da studi in vivo e post-mortem sembra essere presente nei pazienti con DDM. Dal momento che quando la causa della neuroinfiammazione persiste nel tempo si verifica una neuroinfiammazione cronica (Mukhara *et al.*, 2020), è ragionevole ipotizzare che ad un'infiammazione periferica cronica consegua una forma cronica di neuroinfiammazione nei pazienti con DDM.

Dunque, si può affermare che, probabilmente, l'infiammazione sistemica cronica di basso grado a livello periferico e la conseguente neuroinfiammazione cronica possono fungere da fattori causali per il DDM. A partire da questo, ci si potrebbe chiedere: tali forme di infiammazione sono sufficienti e necessarie allo sviluppo del disturbo?

Innanzitutto, coerentemente con la concezione di un'eziologia multifattoriale della psicopatologia, è ragionevole pensare che queste non siano fattori causali *sufficienti* perché si sviluppi il DDM (Slavich e Irwin, 2014). In altri termini, non tutti gli individui che presentano un'infiammazione cronica sviluppano il DDM, ma solo quelli che presenteranno una maggiore vulnerabilità. Anche se indirettamente, questo è sostenuto dal fatto che, ad esempio, tra gli individui sottoposti al trattamento con IFN- α , alcuni soddisfaranno i criteri diagnostici per un disturbo depressivo indotto da farmaci/sostanze, altri svilupperanno sintomi depressivi lievi e altri ancora manterranno un'ottima salute mentale (Rosenblat *et al.*, 2014). Allo stesso modo, solo alcuni tra i pazienti con malattie croniche infiammatorie svilupperanno un disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica. È importante che vengano condotti studi per comprendere quali siano i fattori protettivi e di rischio che mediano la relazione tra infiammazione e DDM.

Allo stato attuale, la maggior parte degli autori sono propensi a ritenere che l'infiammazione cronica non sia un fattore eziologico *necessario* nello sviluppo di DDM,

dato che, come è emerso precedentemente, sebbene in una proporzione significativa di pazienti si sia osservata infiammazione, questo sembra non essere generalizzabile a tutti i pazienti. L'ipotesi secondo cui l'infiammazione sarebbe una delle cause del DDM solo in un sottogruppo di pazienti è in linea con la concettualizzazione del DDM come di un disturbo eterogeneo anche nel suo background eziologico. Alcuni studi hanno confermato questa ipotesi, dimostrando che la somministrazione di agenti anti-infiammatori dimostra effetti antidepressivi migliori in quei pazienti con DDM che presentano maggiori quantità basali di biomarker infiammatori nel sangue (Raison, 2014). Questo sarebbe particolarmente rilevante dal punto di vista terapeutico, in quanto numerosi studi hanno rilevato che gli individui che hanno maggiori livelli di infiammazione periferica sembrano avere meno probabilità degli altri pazienti di rispondere al trattamento farmacologico standard, che agiscono prevalentemente modulando i livelli di neurotrasmettitori, e alla psicoterapia (Raison, 2014). Dunque, il livello di infiammazione nel corpo sembrerebbe poter essere utile nell'orientare la scelta del trattamento che si può rivelare più efficace per un determinato paziente.

Per sintetizzare quanto emerso fino ad ora, l'infiammazione periferica cronica di basso grado e la neuroinfiammazione cronica sembrano poter essere una con-causa del DDM in un sottogruppo di pazienti. La domanda che di conseguenza sorge spontanea è: come?

Nel capitolo 2 si è visto come le citochine pro-infiammatorie secrete dalle cellule immunitarie a livello periferico possono accedere al SNC e innescare la neuroinfiammazione, attivando in primis la microglia che rilascia una cascata di mediatori infiammatori quali le citochine e attiva gli astrociti, i quali a loro volta rilasciano mediatori infiammatori amplificando la risposta infiammatoria centrale (Miller *et al.*, 2009). Numerosi studi hanno esplorato i processi fisiologici attraverso cui le citochine periferiche e centrali che aumentano in condizioni infiammatorie possono portare alle alterazioni emotive, cognitive e comportamentali tipiche del disturbo depressivo maggiore. È stato osservato che le citochine sembrano poter influenzare praticamente tutti i principali correlati biologici del DDM (menzionati a p. 5-6), sia nel sistema nervoso centrale che nel sistema neuroendocrino (Miller *et al.*, 2009). Di seguito si presenteranno, in modo sintetico, alcuni dei processi attraverso cui le citochine pro-infiammatorie possono contribuire allo sviluppo dei sintomi caratteristici del DDM.

3.2.1. Effetti delle citochine pro-infiammatorie sull'asse HPA

Uno dei principali correlati biologici del DDM è un'iperattivazione dell'HPA, a cui consegue un rilascio eccessivo di glucocorticoidi dalla ghiandola surrenale (Kring *et al.*, 2015). Si ritiene che l'iperattivazione dell'asse HPA sia dovuta al fatto che nei pazienti con DDM, una volta che viene attivato l'asse HPA e vengono rilasciati i glucocorticoidi, questi non riescono ad inibire, come avviene in condizioni fisiologiche normali, l'attivazione dell'asse HPA e dunque il loro stesso rilascio (Pariante, 2017). Questo sembra avvenire a causa di alterazioni presenti nei recettori per i glucocorticoidi (GR) (Pariante, 2017), recettori intracellulari a cui si legano per esercitare tale azione autoregolatoria.

In linea con questo, uno dei molteplici meccanismi attraverso cui le citochine pro-infiammatorie possono favorire l'iperattivazione dell'asse HPA coinvolge i recettori per i glucocorticoidi. Infatti, le citochine pro-infiammatorie possono diminuire l'espressione dei GR, anche se i risultati relativi a tale effetto sono contrastanti (Pace *et al.*, 2007). Inoltre, possono diminuire l'affinità di legame dei GR per il ligando (Wang *et al.*, 2004) e interferire con il funzionamento dei GR a più livelli (per una descrizione dettagliata si veda Pace *et al.*, 2007). Ad esempio, i GR risiedono nel citoplasma della cellula fino a quando i glucocorticoidi non attraversano la membrana cellulare e si legano agli stessi. Una volta attivati, i GR si spostano nel nucleo, dove possono svolgere diverse funzioni. Le citochine avviano processi biochimici che possono bloccare lo spostamento dei GR dal citoplasma al nucleo (Pace *et al.*, 2007).

Oltre agli effetti sui GR, le citochine pro-infiammatorie contribuiscono all'iperattivazione dell'asse HPA attivando esse stesse questo sistema. Nello specifico, dato che presentano recettori nell'ipotalamo, nell'ipofisi e nella ghiandola surrenale, le citochine pro-infiammatorie possono attivare l'asse HPA non solo agendo a livello ipotalamico, ma su tutti i livelli dell'asse HPA (Silverman *et al.*, 2005).

Se dunque l'infiammazione è in grado di modulare l'attività del sistema neuroendocrino attraverso diverse vie, è vero anche il contrario: il sistema neuroendocrino è capace di modulare i processi infiammatori, come si è accennato nel capitolo 2. La relazione bidirezionale tra infiammazione e HPA è tuttavia complessa e ancora non del tutto compresa. Infatti, per molto tempo si è ritenuto che i glucocorticoidi avessero esclusivamente proprietà anti-infiammatorie (Troubat *et al.*, 2021). Assumendo questo, il fatto che nei pazienti con DDM si possa verificare una compresenza

dell'iperattivazione dell'asse HPA, a cui consegue un elevato rilascio di glucocorticoidi con effetti anti-infiammatori, e di processi di infiammazione cronica, è stato spiegato facendo riferimento alla minor quantità e all'alterazione funzionale dei recettori per i glucocorticoidi: nonostante i glucocorticoidi siano presenti in concentrazioni elevate, non potrebbero esercitare la loro azione anti-infiammatoria date le alterazioni dei GR (Troubat *et al.*, 2021). Tuttavia, secondo un modello più recente, in determinate condizioni, ad esempio in situazioni stressanti, i glucocorticoidi avrebbero proprietà pro-infiammatorie. Dunque, gli elevati livelli di glucocorticoidi tipicamente osservati nei pazienti con DDM potrebbero essere causa dell'infiammazione (Amasi-Hartoonian *et al.*, 2022).

3.2.2. Effetti delle citochine pro-infiammatorie sul SNC: i neurotrasmettitori

Considerando il SNC, si è osservato da numerosi studi di risonanza magnetica funzionale e strutturale che l'infiammazione periferica e centrale possono portare ad alterazioni nei pattern di attivazione, nella connettività funzionale e nella struttura dei circuiti neurali coinvolti nella regolazione emotiva, nel controllo cognitivo e nella ricompensa in pazienti con DDM (Han e Ham, 2021). Queste alterazioni a livello macro riflettono numerosi processi che avvengono ad un livello più micro e che sono mediate dall'azione di citochine pro-infiammatorie. Ad esempio, l'attivazione della microglia e il conseguente rilascio di TNF- α e IL-1 β possono portare a processi di pruning sinaptico e a morte neuronale, che diventano patologici quando tale attivazione è prolungata (Rosenblat *et al.*, 2014). Ancora, il rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte della microglia, tra cui TNF- α , IFN- α , IL-1 β e IL-6, può inibire la neurogenesi, ovvero la generazione di nuovi neuroni, nell'ippocampo in età adulta, aspetto che, secondo numerosi studi, sembra svolgere un ruolo centrale nell'eziologia del DDM (Troubat *et al.*, 2021). Ci si focalizzerà ora più in dettaglio sugli effetti delle citochine su alcuni noti neurotrasmettitori implicati nell'eziologia del DDM.

Innanzitutto, le citochine pro-infiammatorie nel SNC possono contribuire, attraverso diversi meccanismi, ad un abbassamento nel SNC dei livelli di tre neurotrasmettitori aminici: dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (o 5-idrossitriptamina, 5-HT) (Miller *et al.*, 2013), che sono coinvolte, tra le altre cose, nella regolazione del sonno, dell'attenzione e dell'umore (Bear *et al.*, 2016). L'abbassamento di tali neurotrasmettitori in diverse aree cerebrali costituisce un noto fattore di rischio per lo sviluppo di DDM (ipotesi monoaminergica) e la maggior parte degli antidepressivi

attualmente utilizzati agiscono incrementando la loro disponibilità nelle sinapsi (Bear *et al.*, 2016).

Le citochine sono capaci di abbassare la concentrazione di tali neurotrasmettitori in primo luogo riducendone la sintesi (Miller *et al.*, 2013). Considerando il modo in cui le citochine pro-infiammatorie possono influenzare il processo di sintesi di questi neurotrasmettitori, una prima via attraverso cui possono avere tale effetto coinvolge la tetraidrobiopterina (BH4), che è un cofattore che si associa a diversi enzimi per sostenerne l'attività. BH4 sostiene l'attività dei seguenti enzimi: ossido nitrico sintasi (NOS), fondamentale per sintesi di ossido nitrico (NO), triptofan-idrossilasi, fondamentale per la sintesi di 5-HT, e tirosin-idrossilasi, fondamentale per la sintesi di DA e NA (Miller *et al.*, 2013). Le citochine pro-infiammatorie possono, in determinate condizioni, portare alla degradazione di tetraidrobiopterina, oppure stimolare l'enzima NOS per sintetizzare NO, aumentando dunque la quantità di tetraidrobiopterina che viene utilizzata in tale reazione e riducendone la quantità disponibile per associarsi agli enzimi responsabili della sintesi di DA, NA e 5-HT (Miller *et al.*, 2013). La sintesi di 5-HT può essere ridotta dalle citochine pro-infiammatorie anche attraverso un altro processo. Per comprenderlo, è necessario sapere che la sintesi della 5-HT ha avvio attraverso la conversione del triptofano, grazie all'enzima triptofan-idrossilasi, in un composto intermedio detto 5-idrossitriptofano, che poi viene convertito in serotonina grazie all'enzima 5-idrossitriptofano decarbossilasi (Bear *et al.*, 2016). Dunque, la sintesi di 5-HT è vincolata dalla quantità di triptofano disponibile nel fluido extracellulare (Bear *et al.*, 2016). Quando è presente uno stato di neuroinfiammazione, come si può osservare nella Figura 3.1, le citochine pro-infiammatorie nel SNC, in particolare IL-2 e IFN, incrementano l'attività di indoloammina-pirrolo 2,3-diossigenasi (*Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase*, IDO), un enzima espresso in quasi tutte le cellule nel cervello, che scompone il triptofano avviando i processi biochimici responsabili della sintesi di chinurenina (Rosenblat *et al.*, 2014), riducendo così la quantità di triptofano a disposizione per la sintesi di serotonina.

Inoltre, le citochine pro-infiammatorie riducono concentrazioni di 5-HT, DA e NA nel SNC inibendo non solo la loro sintesi, ma anche il loro rilascio (Miller *et al.*, 2013). Infine, ne aumentano la ricaptazione nel neurone pre-sinaptico stimolando l'espressione e l'attività dei loro specifici trasportatori, come ad esempio il SERT (*serotonin transporter*) per la serotonina (Miller *et al.*, 2013). I trasportatori sono proteine presenti nella membrana pre-sinaptica che hanno la funzione di far sì che il

neurotrasmettitore, una volta che è stato rilasciato e ha interagito con i recettori post-sinaptici, venga riassorbito nel terminale assonico pre-sinaptico (Bear *et al.*, 2016).

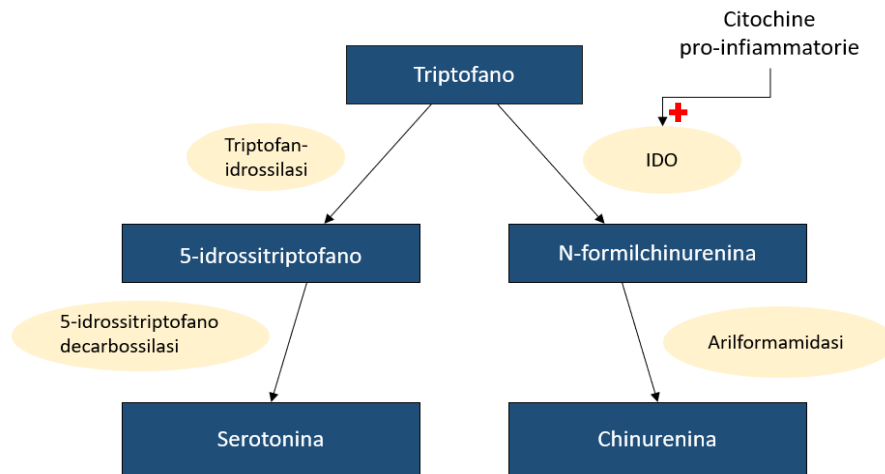


Figura 3.1: Sintesi della serotonina e della chinurenina a partire dal triptofano. Gli enzimi che mediano le diverse reazioni sono indicati nelle forme ovali.

Le citochine pro-infiammatorie possono contribuire anche ad una disregolazione della concentrazione nel SNC del neurotrasmettitore aminoacidico glutammato, che è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del cervello (Bear *et al.*, 2016). L'ipotesi glutammatergica della depressione, secondo cui una disregolazione della neurotrasmissione glutammatergica sarebbe coinvolta nello sviluppo di tale disturbo mentale, è stata formulata negli anni Novanta e trova ancora oggi conferma (Gruenbaum *et al.*, 2022). Un'evidenza che sostiene tale ipotesi è ad esempio il fatto la ketamina, un farmaco utilizzato quotidianamente per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia che ha dimostrato avere effetti anti-depressivi significativi e rapidi anche in pazienti con forme di depressione difficilmente trattabili (Price e Duman, 2020), agisce come antagonista del recettore del glutammato N-metil-D-aspartato (NMDA) (Haroon e Miller, 2017). È importante considerare che se la concentrazione extracellulare di glutammato aumenta in modo significativo, questo può portare al danneggiamento e alla morte di cellule neuronali e gliali, in particolare gli oligodendrociti (Matute *et al.*, 2006).

Per comprendere il modo in cui la neuroinfiammazione può contribuire ad un aumento della concentrazione di glutammato extracellulare, è opportuno premettere che, quando non sono in atto processi di neuroinfiammazione, la chinurenina, prodotta in quantità moderate, viene utilizzata prevalentemente per la sintesi di acido chinurenico (KA), che svolge un effetto neuroprotettivo in quanto agisce come antagonista del recettore NMDA. La produzione di KA avviene soprattutto negli astrociti, in cui viene espresso l'enzima chinurenina aminotransferasi (KAT), che avvia la sintesi di KA a partire dalla chinurenina (Parrott e O'Connor, 2015).

Durante i processi di neuroinfiammazione, la chinurenina, che è sintetizzata in quantità maggiori a causa dell'aumento dell'attività dell'enzima IDO, viene utilizzata in modo prevalente non più per la sintesi di KA, ma per la sintesi di acido chinolinico (QUIN) (Parrott e O'Connor, 2015). Questo accade perché le citochine pro-infiammatorie aumentano l'espressione di chinurenina 3-monoossigenasi (KMO), un enzima espresso soprattutto nella microglia attivata, necessario per avviare le reazioni attraverso cui l'acido chinolinico (QUIN) viene sintetizzato dalla chinurenina (Parrott e O'Connor, 2015). QUIN è un agonista del recettore NMDA che esercita effetti neurotossici portando ad un'elevata concentrazione di glutammato extracellulare. Infatti, diversi studi suggeriscono che QUIN può aumentare il rilascio di glutammato da parte dei neuroni (Tavares *et al.*, 2002) e inibirne la ricaptazione sia da parte dei neuroni pre-sinaptici (Tavares *et al.*, 2000), sebbene i risultati a tale proposito siano contrastanti, sia da parte degli astrociti (Tavares *et al.*, 2002), che svolgono il ruolo fondamentale di regolare la concentrazione extracellulare di sostanze che se eccessive potrebbero interferire con il corretto funzionamento dei neuroni (Bear *et al.*, 2016), come il glutammato. Dunque, la neuroinfiammazione contribuirebbe ad un aumento della concentrazione glutammatergica, tipicamente osservata in pazienti con DDM, aumentando la concentrazione di QUIN a livello cerebrale (vedi Figura 3.2).

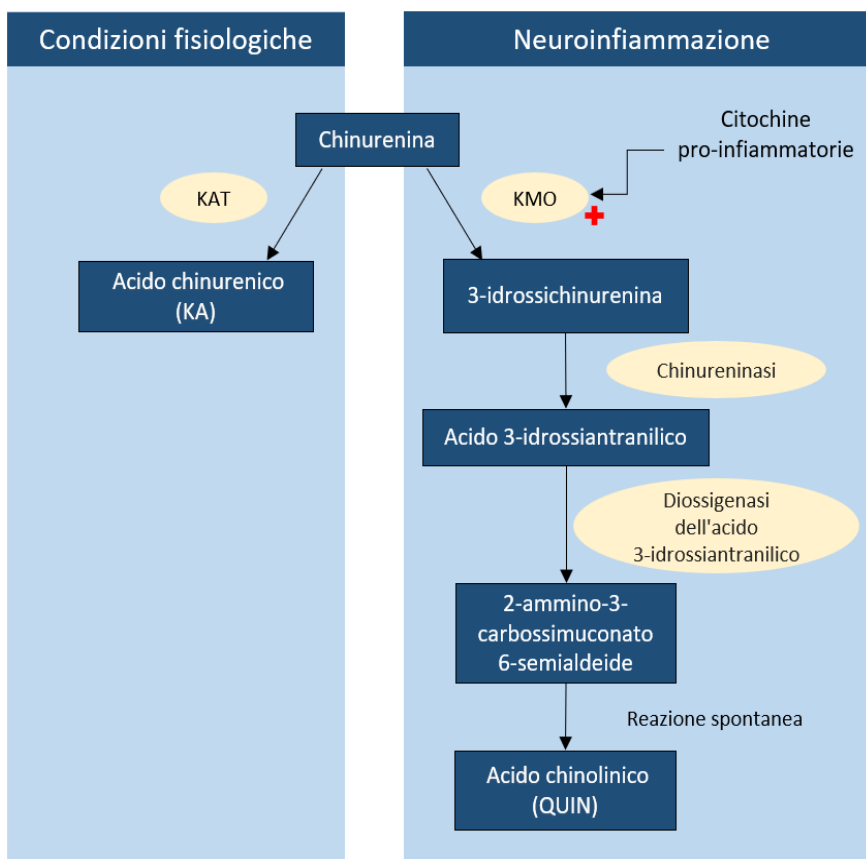


Figura 3.2: Sintesi di acido chinurenico e acido chinolinico a partire dalla chinurenina. La prima prevale in condizioni fisiologiche, la seconda nei processi di neuroinfiammazione. Gli enzimi che mediano le diverse reazioni sono indicati nelle forme ovali.

CONCLUSIONI

Attraverso l'analisi della letteratura esposta nel presente elaborato, si è giunti ad affermare che l'infiammazione periferica sistemica cronica di basso grado (Osimo *et al.*, 2019) e la conseguente neuroinfiammazione cronica (Mukhara *et al.*, 2020) possono essere coinvolte nell'eziologia del DDM. Nonostante ciò, non è possibile adottare una prospettiva unidimensionale, lineare e deterministica nello studio dell'eziologia del DDM. Infatti, sembrerebbe che l'infiammazione non costituisca un fattore di rischio né sufficiente né necessario allo sviluppo del disturbo (Slavich e Irwin, 2014).

Quanto è emerso potrebbe avere innanzitutto importanti implicazioni nell'ottica di prevenire l'insorgenza del DDM, dato che molti fattori capaci di causare le forme di infiammazione che si osservano nei pazienti con DDM sono connessi ad aspetti relativi allo stile di vita della persona, su cui si ha un controllo e un margine di scelta quali la dieta, il fumo, il sonno o l'attività fisica (Berk *et al.*, 2013). In secondo luogo, considerare il ruolo dell'infiammazione nel DDM può avere importanti riscontri applicativi in ambito clinico. Infatti, sebbene la letteratura al riguardo sia ancora limitata, diversi studi suggeriscono che vi sono interventi che avrebbero effetti anti-depressivi mediati da un'azione anti-infiammatoria (ad esempio, programmi di attività fisica o pratiche yoga) (Martinsen, 2008; Berk *et al.*, 2013; Estevao, 2022). Inoltre, è stato dimostrato che somministrare agenti anti-infiammatori, farmacologici e non, può essere efficace per ridurre la sintomatologia depressiva in corso (Bai *et al.*, 2020). Nello specifico, questo sembrerebbe avvenire nel sottogruppo di pazienti che mostrano un aumento di infiammazione, che probabilmente sono gli stessi pazienti che non rispondono a trattamenti farmacologici o psicoterapeutici standard (Raison, 2014). Sono comunque necessari ulteriori studi RCT sull'efficacia di trattamenti anti-infiammatori che siano condotti su larga scala e in cui il campione di pazienti con DDM venga stratificato a seconda dei livelli di infiammazione (Brundin e Achtyes, 2019), possibilmente non solo periferica, come è avvenuto nella maggior parte degli studi condotti fino ad ora, ma anche centrale. Questo permetterebbe anche di verificare se effettivamente l'infiammazione periferica e la neuroinfiammazione svolgono un ruolo eziologico solo in un sottogruppo di pazienti, come si è inclini a sostenere allo stato attuale, o meno. Per concludere, tale trattazione rimanda all'importanza di adottare un approccio multidimensionale al disturbo depressivo maggiore, che consideri anche gli aspetti immunitari sia nella fase di valutazione che nella fase di progettazione e implementazione dei trattamenti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI³

Abbas, A.K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2008). *Immunologia cellulare e molecolare* (6. ed.). Elsevier Masson.

Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, *96*(2), 358–372. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.96.2.358>

Amasi-Hartoonian, N., Sforzini, L., Cattaneo, A., & Pariante, C. M. (2022). Cause or consequence? Understanding the role of cortisol in the increased inflammation observed in depression. *Current opinion in endocrine and metabolic research*, *24*, 100356. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2022.100356>

American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR*, V ed., Washington DC.

Bai, S., Guo, W., Feng, Y., Deng, H., Li, G., *et al.* (2020). Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *91*(1), 21–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320912>

Bargellini A. (2001). *Scienze in azione. Il corpo umano*. Carlo signorelli Editore.

Bear, M.F., Connors B. W., Paradiso M. A. (2016). *Neuroscienze: esplorando il cervello*, 4. Ed, a cura di Angrilli A., Casco C., Maravita A., Oliveri M., Paulesu E., Petrosini L., Sacchetti B., Edra Masson.

*Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory–II. *Psychological assessment*. <https://doi.org/10.1037/t00742-000>

Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, *11*, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>

*Brown, G. W., & Harris, T. O. (1989). *Life events and illness*. New York: Guilford Press.

³ I lavori contrassegnati con l'asterisco non sono stati consultati direttamente.

- Brundin, L., & Achtyes, E. (2019). Has the time come to treat depression with anti-inflammatory medication?. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 139(5), 401–403. <https://doi.org/10.1111/acps.13031>
- Cruz-Topete, D., & Cidlowski, J. A. (2015). One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22(1-2), 20–32. <https://doi.org/10.1159/000362724>
- Curtis, H., Barnes, N. S., Schnek, A., Flores, G. (2015). *Introduzione alla biologia.verde. Cellula, genetica, corpo umano*. A cura di Laura Gandola e Roberto Odone. Zanichelli editore.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dean, J., keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27,101-111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- DellaGioia, N., & Hannestad, J. (2010). A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(1), 130–143. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.014>
- Dooley, L. N., Kuhlman, K. R., Robles, T. F., Eisenberger, N. I., Craske, M. G., & Bower, J. E. (2018). The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 94, 219–237. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.006>
- Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., & de Beaurepaire, R. (2005). Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies?. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(4-5), 891–909. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.023>
- Edward Bullmore (2018). *The inflamed mind: A radical new approach to depression*. Picador USA. Versione consultata: edizione italiana, traduzione di Allegra Panini, Bollati Boringheri editore, Torino (2019).
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Biomarkers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining

cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, behavior, and immunity*, 81, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>

Estevao C. (2022). The role of yoga in inflammatory markers. *Brain, behavior, & immunity - health*, 20, 100421. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100421>

Gilman, S. E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G. M., & Buka, S. L. (2003). Family disruption in childhood and risk of adult depression. *The American journal of psychiatry*, 160(5), 939–946. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.939>

Gimeno, D., Kivimäki, M., Brunner, E. J., Elovainio, M., De Vogli, R., Steptoe, A., Kumari, M., *et al.* (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine*, 39(3), 413–423. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003723>

Gonda, X., Petschner, P. (2021), Chapter 2 - Genes, depression, and nuclear DNA, *The Neuroscience of Depression*, 15-23, Academic Press, a cura di Colin R. M, Lan-Anh, H., Vinood, B.P, Victor, R. P., Rajkumar, R. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817935-2.00040-4>

Gonda, X., Petschner, P., Eszlari, N., Baksa, D., Edes *et al.* (2019). Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacology & Therapeutics (Oxford)*, 194, 22–43. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.09.002>

Gruenbaum, B. F., Zlotnik, A., Frenkel, A., Fleidervish, I., & Boyko, M. (2022). Glutamate Efflux across the Blood-Brain Barrier: New Perspectives on the Relationship between Depression and the Glutamatergic System. *Metabolites*, 12(5), 459. <https://doi.org/10.3390/metabo12050459>

Han, K. M., & Ham, B. J. (2021). How Inflammation Affects the Brain in Depression: A Review of Functional and Structural MRI Studies. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 17(4), 503–515. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.4.503>

Haroon, E., & Miller, A. H. (2017). Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications. *Current topics in behavioral neurosciences*, 31, 173–198. https://doi.org/10.1007/7854_2016_40

- Harrison, N. A., Brydon, L., Walker, C., Gray, M. A., Steptoe, A., & Critchley, H. D. (2009). Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological psychiatry*, *66*(5), 407–414. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.015>
- Haskó, G., & Szabó, C. (1998). Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system. *Biochemical pharmacology*, *56*(9), 1079–1087. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(98\)00153-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(98)00153-1)
- Huang, M., Su, S., Goldberg, J., Miller, A. H., Levantsevych, O. M., Shallenberger, L., Pimple, P., Pearce, B., Bremner, J. D., & Vaccarino, V. (2019). Longitudinal association of inflammation with depressive symptoms: A 7-year cross-lagged twin difference study. *Brain, behavior, and immunity*, *75*, 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.10.007>
- Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature reviews. Immunology*, *11*(9), 625–632. <https://doi.org/10.1038/nri3042>
- Khandaker, G., Dantzer, R., & Jones, P. (2017). Immunopsychiatry: Important facts. *Psychological Medicine*, *47*(13), 2229-2237. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000745>
- Kim, I. B., Lee, J. H., & Park, S. C. (2022). The Relationship between Stress, Inflammation, and Depression. *Biomedicines*, *10*(8), 1929. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081929>
- Köhler-Forsberg, O., N Lydholm, C., Hjorthøj, C., Nordentoft, M., Mors, O., & Benros, M. E. (2019). Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *139*(5), 404–419. <https://doi.org/10.1111/acps.13016>
- Kring, A.M., Davison G.C., Neale J. M., Johnson S.L. (2015). *Abnormal psychology; 13th edition*. John Wiley & Sons, Stati Uniti. È stata consultata la quinta edizione italiana condotta sulla tredicesima versione americana: *Psicologia clinica*, revisione di Buodo G., traduzione di Conti D. (2017)

- Lawrence, T., & Gilroy, D. W. (2007). Chronic inflammation: a failure of resolution?. *International journal of experimental pathology*, 88(2), 85–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00507.x>
- Lopizzo, N., Bocchio Chiavetto, L., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I. *et al.* (2015). Gene-environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in psychiatry*, 6, 68. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00068>
- Lotrich, F. E. (2013). Psychiatric clearance for patients started on interferon-alpha-based therapies. *The American journal of psychiatry*, 170(6), 592–597. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121572>
- Martinsen, E. W. (2008). Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. *Nordic journal of psychiatry*, 62 Suppl 47, 25–29. <https://doi.org/10.1080/08039480802315640>
- Matute, C., Domercq, M. and Sánchez-Gómez, M.-V. (2006), Glutamate-mediated glial injury: Mechanisms and clinical importance. *Glia*, 53: 212-224. <https://doi.org/10.1002/glia.20275>
- Medzhitov R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and anxiety*, 30(4), 297–306. <https://doi.org/10.1002/da.22084>
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Ming-Hu, H., Russo, S. J, Nestler, E. J (2019). Chapter 12 - Molecular, Cellular, and Circuit Basis of Depression Susceptibility and Resilience, *Neurobiology of depression*, 123-136, Academic press, a cura di Quevedo, J., Carvalho, A. F, Zarate C.A., <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813333-0.00012-3>

*Morrow, J., & Nolen-Hoeksema, S. (1990). Effects of responses to depression on the remediation of depressive affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(3), 519–527. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.3.519>

Mukhara, D., Oh, U., & Neigh, G. N. (2020). Neuroinflammation. *Handbook of clinical neurology*, 175, 235–259. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00017-5>

Nehring, S. M., Goyal, A., & Patel, B. C. (2022). C Reactive Protein. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>

Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*, 49(12), 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>

Owen, D. R., Narayan, N., Wells, L., Healy, L., Smyth, E., Rabiner, E. A., Galloway, D., Williams, J. B., Lehr, J., Mandhair, H., Peferoen, L. A., Taylor, P. C., Amor, S., Antel, J. P., Matthews, P. M., & Moore, C. S. (2017). Pro-inflammatory activation of primary microglia and macrophages increases 18 kDa translocator protein expression in rodents but not humans. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(8), 2679–2690. <https://doi.org/10.1177/0271678X17710182>

Pace, T. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, behavior, and immunity*, 21(1), 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>

Pariante C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(6), 554–559. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>

Parrott, J. M., & O'Connor, J. C. (2015). Kynurenine 3-Monooxygenase: An Influential Mediator of Neuropathology. *Frontiers in psychiatry*, 6, 116. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00116>

- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*, *19*(6), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.015>
- Price, R. B., & Duman, R. (2020). Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Molecular psychiatry*, *25*(3), 530–543. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0615-x>
- Raison C. L. (2014). Inflammatory depression: a trifecta of trouble. *The Journal of clinical psychiatry*, *75*(6), 663–664. <https://doi.org/10.4088/JCP.14ac09217>
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*, *27*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Raison, C.L., Miller, A.H (2011). Is Depression an Inflammatory Disorder?. *Curr Psychiatry Rep* *13*. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0232-0>
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, *58*(5), 445–452. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *53*, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.013>
- Rosenzweig M. R., Leiman A. L., Breedlove S. M. (1998). *Psicologia biologica. A cura di Bisiacchi P. S., Cassini A., CEA.*
- Schiepers, O. J., Wichers, M. C., & Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *29*(2), 201–217. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.003>
- Silverman, M. N., Pearce, B. D., Biron, C. A., & Miller, A. H. (2005). Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral immunology*, *18*(1), 41–78. <https://doi.org/10.1089/vim.2005.18.41>

- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*, *140*(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Smith R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical hypotheses*, *35*(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z)
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., *et al.* (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(2), 229–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>
- Stewart, J. C., Rand, K. L., Muldoon, M. F., & Kamarck, T. W. (2009). A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. *Brain, behavior, and immunity*, *23*(7), 936–944. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.04.011>
- Strike, P. C., Wardle, J., & Steptoe, A. (2004). Mild acute inflammatory stimulation induces transient negative mood. *Journal of psychosomatic research*, *57*(2), 189–194. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00569-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00569-5)
- Sun, Y., Koyama, Y., & Shimada, S. (2022). Inflammation From Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation?. *Frontiers in aging neuroscience*, *14*, 903455. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.903455>
- Tavares, R. G., Tasca, C. I., Santos, C. E., Alves, L. B., Porciúncula, L. O., Emanuelli, T., & Souza, D. O. (2002). Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochemistry international*, *40*(7), 621–627. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(01\)00133-4](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00133-4)
- Tavares, R. G., Tasca, C. I., Santos, C. E., Wajner, M., Souza, D. O., & Dutra-Filho, C. S. (2000). Quinolinic acid inhibits glutamate uptake into synaptic vesicles from rat brain. *Neuroreport*, *11*(2), 249–253. <https://doi.org/10.1097/00001756-200002070-00005>
- Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Brizard, B., El Hage, W., Surget, A., Belzung, C., & Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *The European journal of neuroscience*, *53*(1), 151–171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>

Wang, X., Wu, H., & Miller, A. H. (2004). Interleukin 1alpha (IL-1alpha) induced activation of p38 mitogen-activated protein kinase inhibits glucocorticoid receptor function. *Molecular psychiatry*, 9(1), 65–75. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001339>

Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of general psychiatry*, 64(1), 49–56. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.49>

Zalli, A., Jovanova, O., Hoogendijk, W. J., Tiemeier, H., & Carvalho, L. A. (2016). Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology*, 233(9), 1669–1678. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3919-9>

*Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>

RIFERIMENTI SITOGRAFICI

EpiCentro, Istituto Superiore di sanità,
<https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione>

Istat, comunicato stampa: La salute mentale nelle varie fasi di vita, 26 luglio 2018,
<https://www.istat.it/en/archivio/219812>

L'immagine relativa al processo di infiammazione è stata ripresa da:
<https://www.microbiologiaitalia.it/immunologia/infiammazione/>