

بررسی مروری مولکولهای درگیر در التهاب ایجاد شده در طی افسردگی

بتول حاج ابراهیمی^۱، محمد کاظمی عرب آبادی^۲

^۱ کارشناس ارشد روانشناسی، گروه روانشناسی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران
^۲ استادیار و عضو مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیماری‌های عفونی محمد کاظمی عرب آبادی
E-mail: dr.kazemi@rums.ac.ir

وصول: ۹۱/۹/۲۸، اصلاح: ۹۱/۱۱/۱۶، پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی یکی از مشکلات حال حاضر جوامع پیشرفته و در حال توسعه می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که افسردگی نه تنها یک اختلال روانپزشکی بوده، بلکه مشکلات مختلف جسمی را نیز به دنبال دارد. از جمله مهمترین مشکلاتی که افسردگی ایجاد می‌کند، اختلالات سیستم ایمنی می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که افسردگی موجب التهاب مزمن و مخرب توسط سیستم ایمنی می‌شود. به گونه‌ای که التهاب خود موجبات وخیم‌تر شدن افسردگی را فراهم می‌آورد. در پاسخ‌های ایمونولوژیک، مولکول‌های متعددی جهت ایجاد التهاب بالاخص التهاب مزمن نقش دارند، به گونه‌ای که می‌توان به مسیرهای وابسته به (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) و یا اینکه به التهاب متعاقب القاء توسط سنسورهای میکروبی مثل Toll Like Receptor (AIMI)، Absent in melanoma 2 و همچنین Node like receptor (NLR) اشاره کرد. به نظر می‌رسد که همین مولکول‌ها با تولید سایتوکین‌های التهابی در ایجاد التهاب در بیماران مبتلا به افسردگی دخیل می‌باشند. بنابراین بررسی الگوی سایتوکین‌ها و همچنین مسیرهایی که منجر به تولید سایتوکین‌های التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی می‌شود، می‌تواند جهت مشخص شدن پاتوژنز بیماری کمک‌کننده باشد. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، جمع‌آوری مطالعات اخیر در زمینه الگوی سایتوکین‌ها و همچنین مولکول‌های درگیر در التهاب به دنبال افسردگی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: داده‌های موجود در این مقاله مروری با استفاده از جستجوی کلید واژه‌های سایتوکین (cytokine)، افسردگی (Depression)، TLR، التهاب (Inflammation) و مولکول‌های سیگنالینگ (signaling molecules) در موتورهای جستجوگر PubMed، scopus و Google scholar جمع‌آوری شد و براساس موضوعیت داده‌ها در قسمت مربوطه مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: نتیجه جستجو و بررسی مطالعات انجام شده نشان داد که بیماران مبتلا به افسردگی از یک التهاب مزمن رنج می‌برند که سایتوکین‌ها و مولکول‌های TLR در این میان نقش به‌سزایی ایفا می‌کنند.

نتیجه‌گیری: با توجه به این نتایج، به نظر می‌رسد که التهاب، نقش زیادی در پاتوژنز بیماری افسردگی ایفا کرده و مطالعات آینده در زمینه هدف قرار دادن پاسخ‌ها و مولکول‌های التهابی، می‌تواند راهکاری مناسب برای درمان این دسته از بیماران به شمار آید.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، التهاب، سایتوکین، سیستم ایمنی.

مقدمه

مسیرهایی که منجر به تولید سایتوکین‌های التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی می‌شود، می‌تواند جهت مشخص شدن پاتوژنز بیماری کمک‌کننده باشند. از مهم‌ترین مولکول‌های شروع‌کننده پاسخ‌های التهابی که با افزایش بیان سایتوکین‌ها این عمل را به انجام می‌رسانند، مولکول‌های Toll Like Receptor، القاء‌کننده‌های التهاب (Inflammasome)، مولکول‌های NLR و مولکول‌های سیگنالینگ این دسته از مولکول‌ها می‌باشند (۱۱). مطالعات نشان می‌دهد که متعاقب فعال‌سازی این مسیرها، مولکول‌های سیگنالینگ این مسیرها نیز به شدت افزایش می‌یابند (۱۰). بنابراین هدف از انجام این مطالعه جمع‌آوری مطالعات اخیر در زمینه الگوی سایتوکین‌ها و همچنین مولکول‌های درگیر در التهاب به دنبال افسردگی می‌باشد. به گونه‌ای که با مشخص شدن علت اصلی التهاب ایجاد شده در بیماران مبتلا به افسردگی و تعیین مولکول‌های درگیر در این امر، محققین بتوانند مطالعات خود را بر روی درمان‌های مولکولی این بیماری متمرکز کرده و یا راهکارهای مناسب برای جلوگیری از ایجاد التهاب در این دسته از بیماران ارائه کنند.

افسردگی:

اختلال افسردگی عبارت است از یک یا چند حمله افسردگی شدید که بیمار دچار این حمله، یا نوعاً افسرده است، یا علاقه‌اش را به اکثر فعالیت‌ها از دست داده است. علاوه بر این موارد، باید حداقل چهار علامت از فهرستی شامل تغییرات اشتها، وزن، خواب، فعالیت و همچنین فقدان انرژی، احساس گناه، مشکل در تفکر، تصمیم‌گیری و افکار عودکننده مرگ یا خودکشی را هم داشته باشد و حداقل دو هفته ادامه پیدا کند. افسردگی در اصل واژه‌ای است که اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط انجمن روانپزشکی آمریکا جهت مجموعه‌ای از علائم اختلال رفتاری به کار رفت و پس از آن عمومیت یافت. افسردگی شدید منجر به اختلالات شدید در زندگی فردی، اجتماعی و اشتغال فرد مبتلا شده و سلامتی فرد را

افسردگی یکی از مشکلات حال حاضر جوامع پیشرفته و در حال توسعه می‌باشد (۱). جوانان به دلایل زیادی از جمله ترس از آینده کاری، مشکلات ناشی از عدم ازدواج به موقع و ... یکی از مهم‌ترین گروه‌هایی می‌باشند که به این بیماری دچار می‌شوند (۲). مطالعات نشان می‌دهد که، افسردگی نه تنها یک اختلال روانپزشکی می‌باشد، بلکه مشکلات مختلف جسمی را نیز به دنبال دارد (۳). از جمله مهم‌ترین مشکلاتی که افسردگی ایجاد می‌کند، اختلالات سیستم ایمنی می‌باشد (۴). مطالعات نشان می‌دهد که، افسردگی از یک سو با القاء پاسخ‌های لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۲ (پاسخ‌های درگیر در ایجاد آلرژی، و برخی خود ایمنی‌های وابسته به آنتی‌بادی) موجب سرکوب پاسخ مناسب به عوامل عفونی می‌شود (۵) و از طرفی موجب التهاب مزمن و مخرب توسط سیستم ایمنی می‌شود (۶). به گونه‌ای که التهاب، خود موجبات وخیم‌تر شدن افسردگی را فراهم می‌آورد (۷). التهاب مزمن، یکی از مشکلات جسمی ایجاد شده متعاقب افسردگی می‌باشد. از طرفی محققین بر این عقیده هستند که التهاب مزمن می‌تواند یکی از دلایل ایجاد افسردگی باشد (۸). در پاسخ‌های ایمنولوژیک مولکول‌های متعددی جهت ایجاد التهاب، بالخصوص التهاب مزمن نقش دارند، به گونه‌ای که می‌توان به مسیرهای وابسته به Janus kinase/signal (JAK/STAT) transducers and activators of transcription که به دنبال تحریک توسط سایتوکین‌ها القاء می‌شود (۹) و یا اینکه به التهاب متعاقب القاء توسط سنسورهای میکروبی مثل Toll Like Receptor، Absent In Melanoma II (AIMII) و همچنین Node like receptor (NLR) اشاره کرد (۱۰). مطالعات نشان می‌دهد که مولکول‌های متعددی در امر ایجاد التهاب در بیماران مبتلا به افسردگی دخیل می‌باشند که از مهم‌ترین آنها سایتوکین‌های التهابی می‌باشند (۸). بنابراین بررسی الگوی سایتوکین‌ها و همچنین

تحت الشعاع قرار می‌دهد (۱،۲). افسردگی دارای انواع مختلفی می‌باشد که شدتهای مختلفی نیز دارند و لذا عوارضی همچون التهاب نیز در این بیماران متفاوت خواهد بود. از آنجایی که در اکثر مقالات ذکر شده در این مطالعه مروری، مشخص نکرده‌اند که افراد افسرده مورد بررسی، به چه نوع از افسردگی مبتلا بوده‌اند، بنابراین تمامی نتایج ذکر شده در این مقاله مروری به طور کلی به‌عنوان افراد افسرده معرفی می‌شوند.

سایتوکین‌ها:

سایتوکین‌ها پروتئین‌های تنظیم‌کننده پاسخ‌های ایمنی و یا گلیکوپروتئین‌هایی هستند که فعالیت سلول هدف را به‌ویژه در سیستم خونساز تنظیم می‌کنند (۱۲). گیرنده‌های سایتوکینی با اتصال به سایتوکین‌ها شروع به ارسال پیام و به کارگیری پیامبرهای ثانویه در سلول هدف می‌کنند، که نتیجه این عمل می‌تواند فعال‌سازی ژنها، انجام تقسیم سلولی، رشد و تمایز و مهاجرت باشد (۱۲). سایتوکین‌ها به‌وسیله طیف وسیعی از سلول‌ها تولید می‌شوند و به‌طور کلی به زیر گروه‌های اینترلوکین‌ها، اینترفرون‌ها، Tumor necrosis factor (TNF)، Colony stimulator factor (CSF) و کموکین‌ها تقسیم می‌شوند و به‌علت اینکه واسطه بین لکوسیت‌ها هستند، به آنها اینترلوکین نیز می‌گویند (۱۳). سایتوکین‌ها به‌صورت شبکه‌ای پیچیده با هم تعامل دارند (۱۳). این مولکول‌ها به روش‌های مختلف باعث کاهش یا افزایش تولید و یا عملکرد دیگر سایتوکین‌ها و حتی خود سایتوکین و یا گیرنده سایتوکینی می‌شوند (۱۳). سایتوکین‌ها عملکردهای دیگری مانند آثار پلئوتروپسم و فراوانی عملکردی را نیز دارا می‌باشند، به همین دلیل شبکه سایتوکینی می‌تواند انعطاف‌پذیری زیادی داشته باشد (۱۰). فاکتورهای نسخه-برداری زیادی کار نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکین‌ها را بر عهده دارند که می‌توان به Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) و Interferon regulatory factor (IRF3)، IRF7 و

Activator protein 1 (AP-1) اشاره کرد. این فاکتورهای نسخه‌برداری به دنبال ارسال پیام گیرنده‌های میکروبی و مولکول‌های آسیب داخلی (Damage associated molecular pattern (DAMP)) فعال می‌شوند (۱۱). مطالعات نشان می‌دهند که در طی بیماری‌های مرتبط با استرس، مولکول‌های آسیب داخلی آزاد شده و منجر به تولید فاکتورهای التهابی، از جمله سایتوکین‌ها می‌شوند (۱۱). بنابراین به نظر می‌رسد که، در طی افسردگی تولید سایتوکین‌ها دچار اختلال می‌شود. سایتوکین‌ها به دو دسته، سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی تقسیم بندی می‌شوند که، انواع التهابی توسط NF- κ B، IRF3، IRF7 و AP-1 نسخه برداری می‌شوند (۱۱). از مهمترین سایتوکین‌های التهابی می‌توان به اینترلوکین ۱۲ (IL-12)، IL-6، IL-2، IL-1، TNF، IFN- γ و IL-17 و از مهمترین سایتوکین‌های ضدالتهابی می‌توان به IL-10، IL-4 و Tumor growth factor- β (TGF- β) اشاره کرد. ما در طی این مطالعه مروری سعی بر آن داریم که، ابتدا به بیان وضعیت الگوی سایتوکینی در طی بیماری افسردگی بپردازیم سپس، وضعیت موجود برخی از مولکول‌های مرتبط با التهاب مثل مولکول‌های TLR، NLR و مولکول‌های سیگنالینگ مرتبط داخل سلولی بپردازیم.

مواد و روش‌ها

داده‌های موجود در این مقاله مروری با استفاده از جستجوی کلید واژه‌های سایتوکین (cytokine)، افسردگی (Depression)، TLR، التهاب (Inflammation) و مولکول‌های سیگنالینگ (signaling molecules) در موتورهای جستجوگر Pubmed، scopus و Google scholar جمع آوری شد و بر اساس موضوعیت داده‌ها در قسمت مربوطه مورد استفاده قرار گرفت. تمامی پژوهشهایی که بررسی خود را بر روی بیماران افسرده متمرکز کرده بودند، وارد مطالعه شدند و مواردی که در آنها بیماران مورد بررسی دارای اختلالی دیگر مؤثر بر

سیستم ایمنی، از جمله آلودگی به عفونتهای ویروسی بودند از مطالعه خارج شدند.

وضعیت سایتوکین‌های التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی:

همان گونه که اشاره شد، سایتوکین‌های التهابی با فعال سازی سیستم ایمنی، نقش بسیار مهمی در ایجاد التهاب به دنبال ورود میکروبها و همچنین به دنبال بیماریهای مرتبط با سیستم ایمنی ایفا می کنند (۱۲، ۱۴). از آنجایی که، افسردگی بیماری است که به میزان زیادی با سیستم ایمنی در ارتباط است، محققین بسیاری به بررسی الگوی سایتوکین‌های التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی پرداخته اند. به طور مثال، جزایری و همکاران نشان دادند که میزان سطح سرمی سایتوکین‌های IL-1 و IL-6 در بیماران مبتلا به افسردگی نسبت به گروه کنترل افزایش دارد (۱۵). Hayley و همکاران از کشور کانادا نشان دادند که سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در این دسته از بیماران افزایش چشمگیری دارد (۱۶). وی طی یک مقاله مروری پیشنهاد می کند که جهت جلوگیری از عوارض پاتوفیزیولوژیک بیماری افسردگی، از داروهای ضدالتهابی استفاده شود (۱۶). Grinberg و همکاران نیز نشان دادند که آزادسازی سایتوکین‌های التهابی از سلولهای میکروگلیا (سلولهای ایمنی موجود در مغز) در بیماران مبتلا به افسردگی منتشر، به شدت افزایش می یابد (۱۷). Snyder و همکاران همچنین نشان دادند که، میزان تولید سایتوکین‌های التهابی توسط سلولهای ایمنی در بیماران مبتلا به افسردگی، در اثر مصرف داروهای ضدافسردگی، به شدت کاهش می یابد (۱۸). افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی در مطالعات زیادی در جمعیت آمریکا (۷، ۱۹، ۲۰)، سوئد (۲۱) و بلژیک (۲۲) نیز گزارش شده است. Peter Bob و همکاران نشان دادند، سطح IL6 در بیماران دارای افسردگی افزایش یافته است (۲۳). Schiepers و همکاران نیز نشان دادند که، سطح سرمی سایتوکین‌های IL-1، TNF، IFN- α ، IFN- γ و IL-6 در بیماران دارای

مشکل روحی و عصبی به شدت افزایش یافته است (۲۴). به طور جالبی، افزایش سطح سرمی IL-1 در بیماران مبتلا به افسردگی توسط Alan J. Thomas و همکارانش نیز گزارش شد (۲۵). Anisman و همکارانش نشان دادند که، مقدار تولید سایتوکین‌های TNF- α ، IL-6، IL-2 و IL-1 و همچنین رسپتورهای آنها در بیماران مبتلا به افسردگی افزایش یافته است (۲۶). از طرفی تیم تحقیقاتی Charles و همکارانش نیز نشان دادند که، نه تنها سایتوکین‌های ذکر شده، بلکه مقدار کموکین‌ها و مولکول‌های چسبان بین سلولی نیز، در مغز بیماران افسرده به شدت افزایش دارد (۲۷). Maes و همکارانش گزارش کردند که، مقدار سایتوکین‌های التهابی IL-1، TNF و IFN- γ بیماران مبتلا به درجات مختلف افسردگی، نسبت به گروه کنترل، به شدت افزایش دارد (۲۸). همین نتایج توسط Tuglu و همکارانش نیز گزارش شد، به گونه ای که آنها نشان دادند، در بیماران مبتلا به افسردگی میزان بیان مولکول التهابی TNF افزایش چشمگیری یافته است (۲۹). افزایش گیرنده‌های سایتوکین‌های IL-1، IL-2، IL-6 و TNF- α و برخی دیگر از فاکتورهای رشد در هیپوتالاموس مغز بیماران دارای افسردگی نیز در مطالعه دیگری به اثبات رسید (۳۰). H. Anisman و همکارانش نشان دادند که، مقدار تولید سایتوکین‌های TNF- α ، IL-6، IL-2 و IL-1 β و همچنین رسپتورهای آنها در بیماران مبتلا به افسردگی افزایش یافته است (۳۱). Raison و همکارانش نشان دادند که، در بیماران افسرده، بیان مولکولهای التهابی تحت اثر مسیر فعالسازی مولکولهای TLR، از قبیل IFN- α به شدت افزایش می یابد (۳۲). از طرفی تمامی این مطالعات، با مطالعه Muller و همکاران تأیید شد، به گونه ای که مطالعه آنها نشان داد، داروهای مهار کننده التهاب باعث کاهش علائم بیماری در افسردگی های حاد می شوند (۳۳). از طرفی مطالعه دیگری نیز نشان داد که، در درمان بیماران مبتلا به افسردگی با فرم محلول IL-1RA به عنوان فاکتوری که منجر به غیر فعال شدن سایتوکین

التهابی IL-1 می شود، عوارض بیماری به میزان زیادی کاهش می یابد (۳۴). نکته جالب این که، مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی هم اثر التهاب و سایتوکین-های التهابی بر افسردگی را نشان می دهد، به گونه ای که Beurel و همکاران نشان دادند، سایتوکین التهابی IL-17 باعث ایجاد رفتارهای شبه افسردگی در موشها می شود (۳۵). آخوندزاده نیز در مطالعه خود ذکر می کند که افزایش التهاب و پاسخهای التهابی سیستم ایمنی در طی افسردگی مشاهده می شود (۳۶). از طرفی مطالعات اخیر نشان می دهد که سایتوکین های التهابی در جلوگیری از شکل گیری مناسب سلولهای نورون سیستم اعصاب مرکزی نقش به سزایی دارند و این امر می تواند یکی از مکانیسمهای ایجاد افسردگی باشد (۳۷). با وجود این شواهد، گزارشات بر خلاف تمامی نتایج ذکر شده موجود است، به گونه ای که، حسینی و همکاران گزارش کردند که، میزان سطح سرمی سایتوکین های IFN- γ و TNF- α در بیماران مبتلا به افسردگی شدید نسبت به گروه کنترل تفاوتی نمی کند (۳۸). با توجه به این نتایج به نظر می رسد که، سایتوکین های التهابی به طور کاملا مثبتی با ایجاد افسردگی و وخیم تر شدن حال عمومی بیماران در ارتباط می باشد، که به نظر می رسد بررسی سایتوکین های ضدالتهابی در بیماران می تواند در مشخص شدن بهتر موضوع کمک شایانی کند. به همین منظور در قسمت بعدی این مقاله به بررسی این موضوع می پردازیم.

وضعیت سایتوکین های ضدالتهابی در بیماران مبتلا به افسردگی:

حسینی و همکاران گزارش کردند که، میزان سطح سرمی سایتوکین های IL-10، و IL-4 به عنوان سایتوکین های ضدالتهابی، در بیماران مبتلا به افسردگی شدید نسبت به گروه کنترل تفاوتی نمی کند (۳۸). از طرفی تیم تحقیقاتی Raison و همکارانش نیز نشان دادند که، مقدار سایتوکین های ضدالتهابی نظیر IL-10 در بیماران مبتلا به افسردگی کاهش دارد (۲۷). مشابه این نتایج نیز توسط

Dhabhar و همکاران نیز گزارش شد به گونه ای که، این محققین نشان دادند که، میزان سطح سرمی IL-10 در بیماران مبتلا به افسردگی به شدت کاهش دارد (۳۹). مطالعه دیگری بر روی مدل حیوانی نشان داد که، میزان سایتوکین های IL-10، TGF- β و IL-4 در طحال و مغز موشهای مبتلا به افسردگی به شدت نسبت به گروه کنترل کاهش دارد، این درحالی است که، میزان سایتوکین های التهابی IL-1، IL-18، TNF و IL-6 در این مدل حیوانی به شدت افزایش دارد (۴۰). Sutcigil و همکاران نیز نشان دادند که، سطح سرمی سایتوکین های TGF- β و IL-4 در این دسته از بیماران به شدت کاهش دارد (۴۱). Rook و همکارانش نشان دادند که، استرس و افسردگی باعث می شود سلول های دندریتیک، عامل تمایز سلول های T به نوع تنظیمی شوند و سایتوکین های سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند TGF β و IL-10 در این بیماران افزایش یابد (۴۲). این در حالی است که، مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می دهند میزان سطح سرمی IL-10 در بیماران مبتلا به افسردگی، نسبت به گروه کنترل تفاوتی نمی کند (۴۳). با توجه به این نتایج، به نظر می رسد که، افزایش سایتوکین های التهابی و کاهش سایتوکین های ضدالتهابی به میزان زیادی در افراد مبتلا به افسردگی مشاهده می شود. از آنجایی که عوامل زیادی در افزایش یا کاهش نسخه برداری از ژن های سایتوکین ها دخیل می باشند لذا در قسمتهای بعدی به بررسی مولکولهای درگیر این امر در افراد مبتلا به افسردگی می پردازیم.

وضعیت بیان مولکولهای TLR و مولکولهای سیگنالینگ آنها در بیماران مبتلا به افسردگی:

مولکولهای (TLRs) مهمترین گیرنده های سیستم ایمنی ذاتی می باشند که با شناسایی الگوهای مولکولی همراه پاتوژنها و آسیبها اقدام به فعالسازی فاکتورهای نسخه برداری NF- κ B، IRF3، IRF7 و AP-1 جهت رونویسی از ژنهای سایتوکین های التهابی می کنند (۱۱). لذا به نظر می رسد که یکی از عوامل افزایش سطح سرمی

مولکولهای سیگنالینگ این مولکولها می باشد. به نظر می رسد که فاکتورهای نسخه برداری تحت اثر این مولکولها نیز از اهمیت ویژه ای در پاتوژنز بیماری افسردگی برخوردار باشند، به گونه ای که Raison و همکارانش نشان دادند که، میزان فاکتور رونویسی NF-kB در این دسته از بیماران به میزان زیادی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (۲۷). Koo و همکارانش نیز نشان دادند که، میزان بیان مولکول NF-kB در بیماران افسرده به شدت افزایش می یابند (۴۶). این در حالی است که مطالعه قبلی ما نه تنها افزایش بیان این مولکول را نشان نمی دهد، بلکه نشان داد که، میزان بیان این مولکول در افراد افسرده به شدت کاهش دارد (۴۷). بنابراین به نظر می رسد که علاوه بر NF-kB، فاکتورهای دیگر درگیر در این مسیر نیز می توانند عامل اصلی نسخه برداری از روی ژنهای التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی باشند.

بحث

با توجه به مطالعات انجام شده مشخص شد که افراد مبتلا به افسردگی از یک نوع التهاب مزمن رنج می برند، که به نظر می رسد، سایتوکینها نقش عمده ای در این امر ایفا می کنند. از طرفی با توجه به افزایش بیان مولکولهای TLR و همچنین مولکولهای سیگنالینگ این مولکولها، به نظر می رسد که افزایش بیان سایتوکینها نیز می تواند در اثر افزایش این مولکولها باشد. نکته جالب در این زمینه، که این نتیجه گیری را ثابت می کند، این است که مطالعات زیادی نیز نشان می دهند که سلولهای تولید کننده سایتوکینها که بر سطح خود دارای مولکولهای TLR می باشند نیز، در افراد مبتلا به افسردگی به شدت افزایش یافته است. به گونه ای که، افزایش تعداد و عملکرد سلولهای ایمنی ذاتی، بالاخص سلولهای کشنده طبیعی (۴۸، ۴۹) و ماکروفاژ (۵۰) در این دسته از بیماران به خوبی به اثبات رسیده است. در همین راستا اندلیب و همکاران نیز نشان دادند که، عملکرد سلولهای کشنده

سایتوکینهای التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی، افزایش میزان بیان مولکولهای TLR، مولکولهای سیگنالینگ مولکولهای TLR و فاکتورهای نسخه برداری ذکر شده باشد، به گونه ای که مطالعه ها بر روی بیماران مبتلا به افسردگی نشان می دهد که، بیان مولکولهای TLR در این دسته از بیماران به میزان زیادی افزایش دارند (۸). مطالعه قبلی ما نشان داد که، میزان بیان Myeloid differentiation primary response TIR-domain-containing adapter- (MYD88) و inducing interferon- β (TRIF)، (دو عدد از مهمترین مولکولهای انطباقی در مسیر سیگنالینگ مولکولهای TLR) در سلولهای ایمنی بیماران مبتلا به افسردگی نسبت به گروه کنترل به شدت افزایش یافته است (نتایج منتشر نشده اند). از طرفی Yamawaki و همکاران نشان دادند که، التهاب و عفونتها می توانند موجب ایجاد رفتارهای شبه افسردگی شوند (۴۴). این دانشمندان در طی مطالعه خود نشان دادند که، مولکول MYD88 (یکی از مهمترین مولکولهای انطباقی در مسیر سیگنالینگ مولکولهای TLR) مسئول ایجاد عوارض التهابی در این دسته بیماران می باشد (۴۴). Juan C Lez a و همکاران نیز نشان دادند که، در بیماران افسرده TLR4 دارای نقش تنظیم کننده در سلولهای نورونهای سیستم اعصاب مرکزی می باشد و میزان بیان این مولکول در این بیماران به شدت افزایش یافته است (۴۵). مطالعه Thomas J و همکارانش نیز نشان داد که، سطح سرمی سایتوکینهای التهابی تحت اثر مولکولهای انطباقی TRIF و MYD88 در بیماران دارای افسردگی افزایش یافته است. Marta Kubera و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که، میزان بیان مولکولهای TLR بر سطح سلولهای ایمنی، در بیماران مبتلا به افسردگی افزایش یافته است (۸). با توجه به این نتایج به نظر می رسد که یکی از مهمترین عواملی که منجر به افزایش تولید سایتوکینهای التهابی در بیماران مبتلا به افسردگی می شود، افزایش بیان مولکولهای TLR و

(۵۳). بنابراین به نظر می رسد که، التهاب یکی از مهمترین مشکلات ایجاد شده متعاقب افسردگی بوده و ارائه راهکارهای درمانی در جهت کاهش التهاب می تواند به عنوان یک راه درمانی مؤثر برای این دسته از بیماران در نظر گرفته شود. نویسندگان این مقاله پیشنهاد می کنند روشهای درمانی مولکولی که منجر به کاهش بیان مولکولهای مثل TLR و مولکولهای درگیر شوند، می تواند به عنوان یکی از بهترین راهکارهای درمانی برای مطالعات آتی در نظر گرفته شوند.

با توجه به این نتایج، به نظر می رسد که، التهاب نقش برجسته ای در پاتوژنز بیماری افسردگی ایفا کرده و مطالعات آینده در زمینه هدف قرار دادن پاسخها و مولکولهای التهابی از جمله سایتوکینها، مولکولهای TLR، Inflammasome و همچنین فاکتورهای نسخه برداری شرکت کننده در ایجاد التهاب مانند NF-kB، IRF3، IRF7 و AP-1 می تواند راهکاری مناسب برای درمان این دسته از بیماران به شمار آید.

طبیعی (یکی از مهمترین سلولهای ایمنی شرکت کننده در ایجاد التهاب) نیز در بیماران مبتلا به افسردگی شدید به شدت افزایش دارد (۵۱). همچنین مطالعات نشان می دهند که علاوه بر سلول های ذکر شده، تعداد نوتروفیل ها و برخی زیر گونه های لنفوسیت ها نیز در بیماران مبتلا به افسردگی افزایش پیدا می کنند (۵۲). از طرفی افزایش میزان رادیکالهای آزاد که از عوارض پاسخهای التهابی سیستم ایمنی می باشند نیز در بیماران افسرده افزایش می یابند، به گونه ای که Maes و همکارانش نشان دادند که میزان بیان مولکول های O₂، H₂O₂، NO و NO₂ در بیماران افسرده افزایش یافته است (۲۸). افزایش غلظت پلاسمایی پروتئینهای کمپلمان C3 و C4 و همچنین پروتئین های فاز حاد (۳۰) و کاهش مولکولهای B-cell lymphoma 2 (BCL2) associated Athano- و Gene 1 (BAG1) (به عنوان مولکولهای ضد آپوپتوز) (۸) نیز در این بیماران توسط مطالعات دیگری نشان داده شد. از طرفی افزایش تعداد لنفوسیتهای تنظیمی در بیماران مبتلا به افسردگی نیز مدرکی دال بر این قضیه می باشد

References

- Lazarou C, Kouta C, Kapsou M, Kaite C. Overview of depression: epidemiology and implications for community nursing practice. *Br J Community Nurs*. 2011;16(1):41-7.
- Bayati A, Beigi M, Salehi M. Depression prevalence and related factors in Iranian students. *Pak J Biol Sci*. 2009;12(20):1371-5.
- Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(2):CD007295.
- Roque S, Oliveira TG, Nobrega C, Barreira-Silva P, Nunes-Alves C, Sousa N, et al. Interplay between Depressive-Like Behavior and the Immune System in an Animal Model of Prenatal Dexamethasone Administration. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:4.
- Liezmann C, Klapp B, Peters EM. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(1):37-40.
- Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev*. 2011;19(3):130-42.
- Shelton RC, Miller AH. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):41-53.
- Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):744-59.
- Malemud CJ, Miller AH. Pro-inflammatory cytokine-induced SAPK/MAPK and JAK/STAT in rheumatoid arthritis and the new anti-depression drugs. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(2):171-83.
- Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlar T, Hornung V. Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(5):765-83.
- Sajadi SMA, Mirzaei V, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, Yousefidaredor H, Hosseini SMH. Decreased expressions of Toll like receptor and its signaling molecules in chronic HBV infected patients. *Arch Pathol* 2012;article in press.

12. Arababadi MK, Mosavi R, Khorramdelazad H, Yaghini N, Zarandi ER, Araste M, Pourali R, Nekhei Z, Kennedy D. Cytokine patterns after therapy with Avonex(R), Rebif(R), Betaferon(R) and CinnoVex in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iranian patients. *Biomark Med.* 2010;4(5):755-9.
13. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh AA, Hassanshahi G. Serum levels of Interleukin (IL)-10 and IL-17A in occult HBV infected south-east Iranian patients. *Hepat Mon.* 2010;10(1):31-5.
14. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh A, Hassanshahi G, Daneshmandi S, Shamsizadeh AI. Non-association of IL-12 +1188 and IFN-gamma +874 polymorphisms with cytokines serum level in occult HBV infected patients. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17(1):30-5.
15. Jazayeri S, Keshavarz SA, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Amini HI. Effects of eicosapentaenoic acid and fluoxetine on plasma cortisol, serum interleukin-1beta and interleukin-6 concentrations in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010; 178 (1): 112-5.
16. Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Front Behav Neurosci.* 2011;5(19):19.
17. Grinberg YY, Milton JG, Kraig RP. Spreading depression sends microglia on levy flights. *PLoS One.* 2010;6(4):e19294.
18. Snyder SH. Serotonin, cytokines, p11, and depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(22):8923-4.
19. Felger JC, Alagbe O, Pace TW, Woolwine BJ, Hu F, Raison CL. Early activation of p38 mitogen activated protein kinase is associated with interferon-alpha-induced depression and fatigue. *Brain Behav Immun.* 2011;25(6):1094-8.
20. Rethorst CD, Moynihan J, Lyness JM, Heffner KL, Chapman BP. Moderating effects of moderate-intensity physical activity in the relationship between depressive symptoms and interleukin-6 in primary care patients. *Psychosom Med.* 2011;73(3):265-9.
21. Bay-Richter C, Janelidze S, Hallberg L, Brundin L. Changes in behaviour and cytokine expression upon a peripheral immune challenge. *Behav Brain Res.* 2011;222(1):193-9.
22. Reynaert C, Janne P, Jacques D, Tordeurs D, Zdanowicz N. Natural killer cell cytotoxicity and course of illness in depressed mood. *Psychiatr Danub.* 2010;22 Suppl 1:S132-4.
23. Bob P, Raboch J, Maes M, Susta M, Pavlat J, Jasova D, Vevera J, Uhrove J, Benakova H, Zima T. Depression, traumatic stress and interleukin-6. *Journal of Affective Disorders.* 2006; 92(1): 231-34.
24. Olga J.G. Schiepers MCW, MM. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2005; 29:217.
25. Alan J. Thomas SD, Christopher Morris, Elizabeth Jackson, Richard Harrison, John T. O'Brien. Increase in Interleukin-1β in Late-Life Depression. *Psychiatry.* 2005;162:177.
26. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun.* 2002;16(5):513-24.
27. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
28. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):27-53.
29. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;170(4):429-33.
30. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci.* 1998;62(7):583-606.
31. Merali HAaZ. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2002; 16(5): 513-24.
32. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep.* 2011; 13 (6): 467-75.
33. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders--relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(3):319-32.
34. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11(2):98-103.
35. Beurel E, Harrington LE, Jope RS. Inflammatory T Helper 17 Cells Promote Depression-like Behavior in Mice. *Biol Psychiatry.* 2012.
36. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety.* 2009;26(7):607-11.
37. Zhang K, Xu H, Cao L, Li K, Huang Q. Interleukin-1beta inhibits the differentiation of hippocampal neural precursor cells into serotonergic neurons. *Brain Res.* 2013; 1490: 193-201.
38. Farid Hosseini R, Jabbari Azad F, Talaei A, Miri S, Mokhber N, Farid Hosseini F, Esmaili H, Mahmoudi M, Rafatpanah H, Mohammadi M. Assessment of the immune system activity in Iranian patients with Major Depression Disorder (MDD). *Iran J Immunol.* 2007;4(1):38-43.

39. Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, Mellon SH, Rosser R, Reus VI, Wolkowitz OM. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res.* 2009;43(11):962-9.
40. You Z, Luo C, Zhang W, Chen Y, He J, Zhao Q, Zuo R, Wu YI. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression. *Behav Brain Res.* 2011;225:135-41.
41. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:76396.
42. Rook GA, Lowry CA. The hygiene hypothesis and psychiatric disorders. *Trends Immunol.* 2008;29 (4): 150-8.
43. Hocaoglu C, Kural B, Aliyazicioglu R, Deger O, Cengiz S. IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-gamma, TNF-alpha and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. *Metab Brain Dis.* 2012;27(4):425-30.
44. Yamawaki Y, Kimura H, Hosoi T, Ozawa K. MyD88 plays a key role in LPS-induced Stat3 activation in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(2):R403-10.
45. Garate I, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, Bravo L, Berrocoso E, Caso JR, Mico JA, Leza JC. Origin and consequences of brain Toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression. *J Neuroinflammation.* 2011;8:151.
46. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(6):2669-74.
47. Nazari M, Khodadadi H, Fathalizadeh J, Hassanshahi G, Bidaki R, Ayoobi F, et al. Defected NF-kB transcription factor as the mediator of inflammatory responses: a study on depressed Iranian medical students *Clin Lab.* 2013;article in press.
48. Chu L, Tian S, Chen H, Zhou Z. Study on natural killer cell subset and activity in patients with depression. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002;82(12):830-1.
49. Kronfol Z, Nair MP, Weinberg V, Young EA, Aziz M. Acute effects of electroconvulsive therapy on lymphocyte natural killer cell activity in patients with major depression. *J Affect Disord.* 2000; 17 (1-3): 211-50.
50. Musil R, Schwarz MJ, Riedel M, Dehning S, Cerovecki A, Spellmann I, Arolt V, Muller N. Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression--no influence of celecoxib treatment. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):217-25.
51. Andalib A, Rezaie A, Oreizy F, Shafiei K, Baluchi S. A study on stress, depression and NK cytotoxic potential in women with recurrent spontaneous abortion. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2006;5(1):9-16.
52. Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 1993;55(4):364-79.
53. Zeugmann S, Quante A, Popova-Zeugmann L, Kossler W, Heuser I, Angheliescu I. Pathways linking early life stress, metabolic syndrome, and the inflammatory marker fibrinogen in depressed inpatients. *Psychiatr Danub.* 2012;24(1):57-65.

Inflammation and depression: Mechanisms and involved molecules

Batool Hajebrahimi,

Dept of Psychology, Bahonar University, Kerman-Iran

Mohammad Kazemi Arababadi

Immunology of Infectious Diseases Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan-Iran.

Received: 19/12/2011, Revised: 05/02/2012, Accepted: 11/03/2012

Corresponding author:

Rafsanjan University of Medical Sciences, Research Center for Infectious Diseases and Immunology, Mohammad Kazemi Arababadi
E-mail: dr.kazemi@rums.ac.ir

Abstract

Depression is a main complication in the developed and in developing countries. Studies showed that depression not only is a emotional disease but also affect the body. Immune system disordering is an important complication following depression. Studies showed that depression can induce immunological chronic inflammation, hence, lead to accelerate depression. Several molecules including JAK/STAT pathways and Toll like receptors, AIMII and NLRs play important roles in inducing chronic inflammation. It seems that the mentioned molecules can induce inflammation via cytokine production in depressed patients. Therefore, evaluation of cytokine patterns and cytokines producing pathways in depressed patients can help scientists to find the pathogenesis of depression. Thus, the aim of this review article was to collect recent information regarding cytokine patterns as well as the related molecules in inflammation in depression.

Key words: *Depression, Inflammation, Cytokine, Immune system.*