



MODULO 02

BASI BIOLOGICHE DELLA
DEPRESSIONE

Riccardo Torta

Introduzione

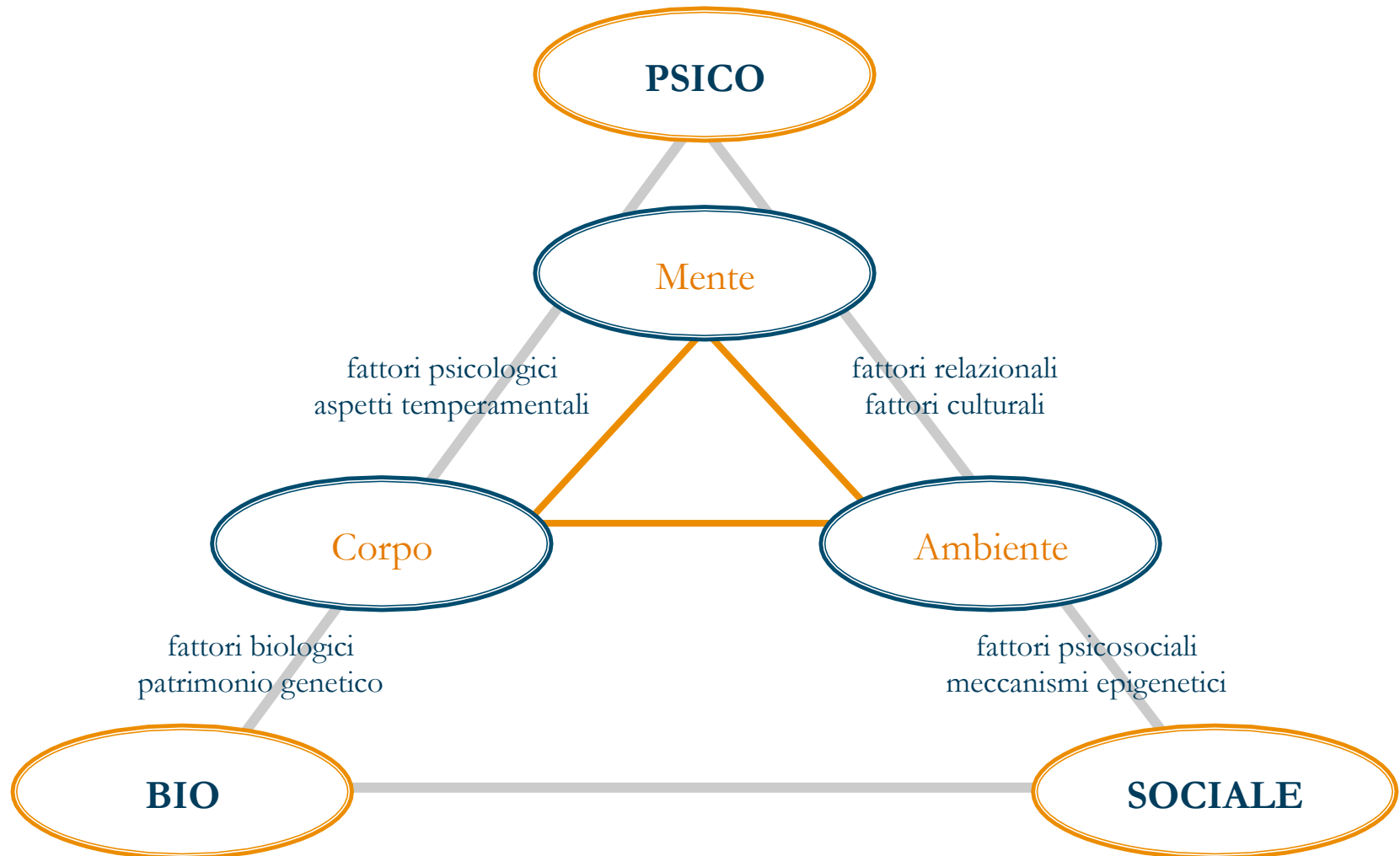
In questo modulo discuteremo quali sono le più recenti ipotesi patogenetiche che stanno alla base della biologia dei disturbi depressivi. Due sono i concetti fondamentali:

- il primo è che la depressione non può essere considerata come una patologia correlata solamente al contesto psichico (mentale e/o cerebrale), ma, in realtà, deve essere considerata una malattia sistemica che coinvolge il soma nella sua interezza.
- il secondo concetto è che la depressione non riconosce esclusivamente una patogenesi trasmettitoriale, ma, almeno in alcune patologie, è sottesa da disturbi ormonali, immunitari e neurotrofici.

Modello bio-psico-sociale della malattia e dei trattamenti

- In tutto questo corso faremo prevalentemente riferimento al **modello bio-psico-sociale della malattia e dei trattamenti**, per il quale le basi biologiche (patrimonio genetico, fattori somatici) non sono gli unici elementi coinvolti nella patogenesi di una malattia, ma sono correlati a fattori psicologici (ad esempio il temperamento o gli stili di coping) ed a fattori ambientali (fattori relazionali, culturali, contesto psicosociale, meccanismi epigenetici).
- Allo stesso modo non solamente i farmaci e le terapie fisiche agiscono sul soma ma anche gli interventi psicologici e psicosociali.

Modello bio-psico-sociale della malattia e dei trattamenti



Altre ipotesi patogenetiche

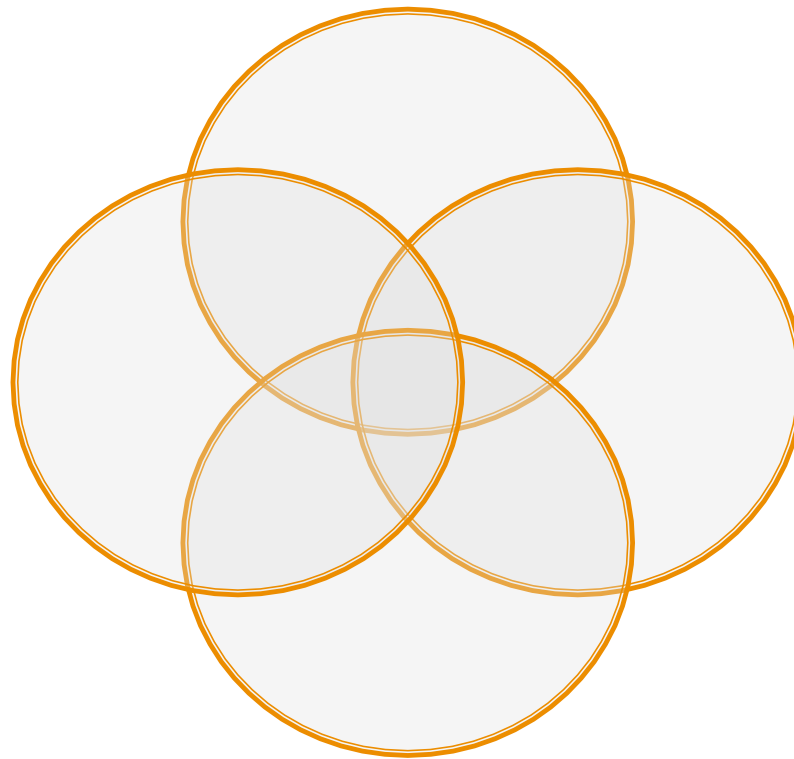
- Negli ultimi anni, alla tradizionale ipotesi che la depressione dell'umore potesse dipendere da un deficit trasmettitoriale (di serotonina, dopamina, noradrenalina), in particolare alla luce della depressione presente in comorbilità con malattie organiche, si sono aggiunte **altre ipotesi patogenetiche**, che non escludono quella neuro-trasmettitoriale, ma che ad esse si integrano, potendo, in alcune situazioni cliniche, assumere una prevalenza di importanza causale per la depressione.
- Considereremo quindi una ipotesi ormonale della depressione, una immunologica ed una neurotrofica.

Altre ipotesi patogenetiche

HP
neurotrasmettitoriale

HP
immunologica

HP
ormonale



HP
neurotrofica

Ipotesi aminergica della depressione

- Nell'ambito dell'ipotesi aminergica della depressione, il disturbo dell'umore sarebbe causato da una carenza di neurotrasmettitori a livello sinaptico, in particolare per quanto riguarda un deficit di serotonina (5HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA).
- In tale ottica i sintomi della depressione possono essere migliorati da un recupero della funzionalità sinaptica, e quindi trasmettitoriale, attraverso l'impiego di farmaci antidepressivi (AD).

...riassumendo...

La depressione sarebbe causata da una carenza di neurotrasmettitori a livello sinaptico. In particolare di:

- **Serotonina (5HT)**
- **Noradrenalina (NA)**
- **Dopamina (DA)**

In tale ottica, i sintomi della depressione possono essere migliorati da un recupero della funzionalità sinaptica attraverso l'impiego di farmaci antidepressivi (AD)

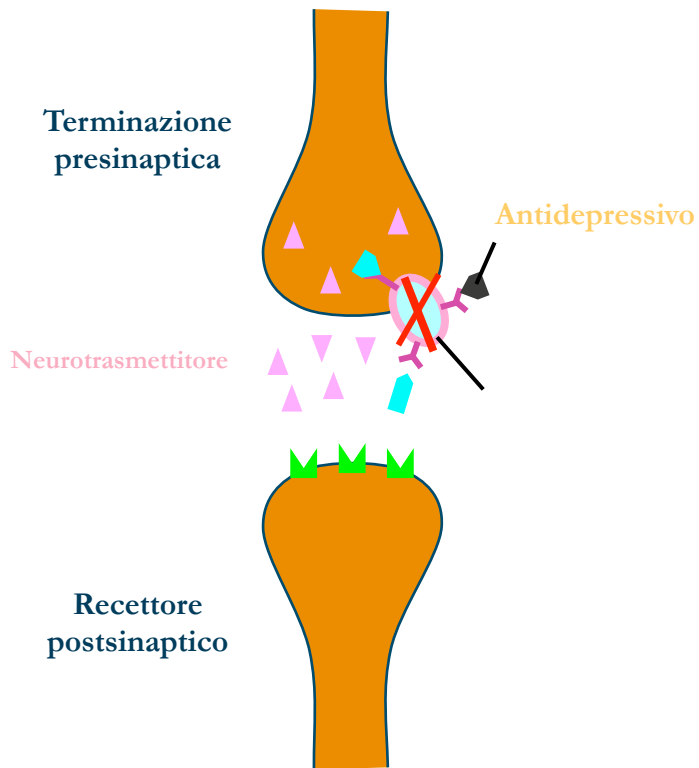
Principali meccanismi di azione degli antidepressivi

I principali meccanismi d'azione degli antidepressivi, secondo l'ipotesi neurotrasmettitoriale, sono:

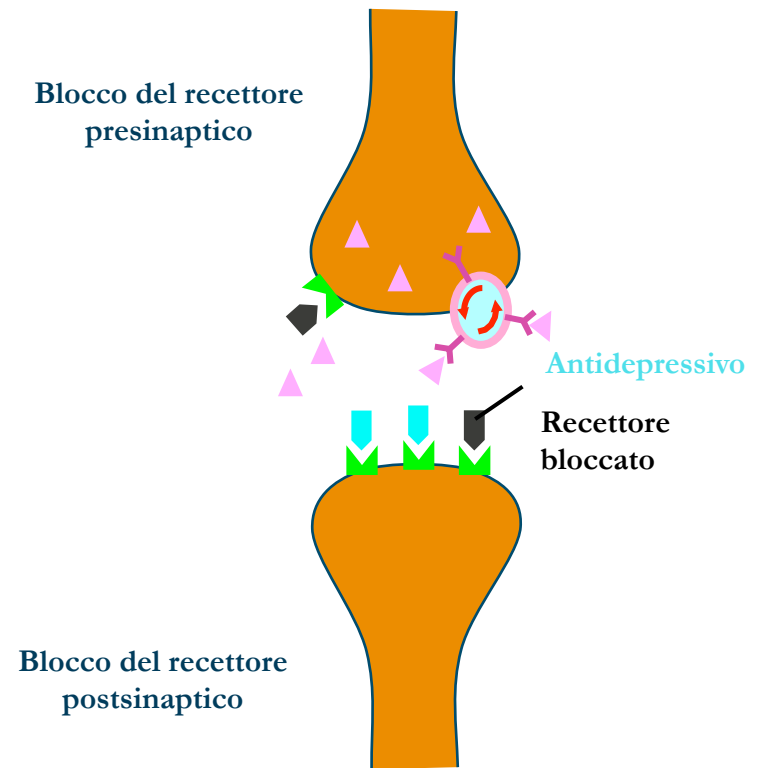
- 1. Inibizione del catabolismo dei neurotrasmettitori** (non riportato nelle figure): riguarda l'inibizione di enzimi che distruggono serotonina, dopamina e noradrenalina (tale meccanismo è ad esempio quello degli I-MAO – *inibitori delle Mono Amino Ossidasi* – di cui in commercio ancora in Italia la tranilcipromina “Parmodalin”)
- 2. Inibizione della ricaptazione (*reuptake inhibition*)**. E' il principale meccanismo d'azione della maggior parte degli AD di ultima generazione (SSRI,NSRI,NARI etc.) e consiste nel bloccare il trasportare, situato sulla presinapsi, che ricattura il trasmettitore dallo spazio sinaptico per riportarlo all'interno del neurone. Di conseguenza, a seconda delle classi di farmaci. aumenta la disponibilità sinaptica di 5HT, DA o NA.
- 3. Blocco del recettore presinaptico**. Il recettore presinaptico informa il neurone della presenza di trasmettitore in sinapsi e con meccanismo a feedback ne inibisce la ulteriore produzione. Un blocco di tale recettore quindi induce il neurone a continuare a produrre trasmettitore. Tale meccanismo d'azione è presente solo in alcuni antidepressivi (ad esempio l'amisulpride a basso dosaggio e la mirtazapina).
- 4. Down regulation dei recettori postsinaptici**. Quando esiste poco trasmettitore in sinapsi, i recettori postsinaptici si “up regolano” per catturarne il più possibile. Tuttavia tale meccanismo è disfunzionale e si normalizza (“down regulation”) a mano a mano che la disponibilità di trasmettitore aumenta. Il processo richiede alcune settimane, tempo che coincide con la latenza d'azione antidepressiva che caratterizza la maggior parte degli antidepressivi.

Meccanismi d'azione trasmettitoriali degli antidepressivi

BLOCCO DEL REUPTAKE



BLOCCO DEI RECETTORI

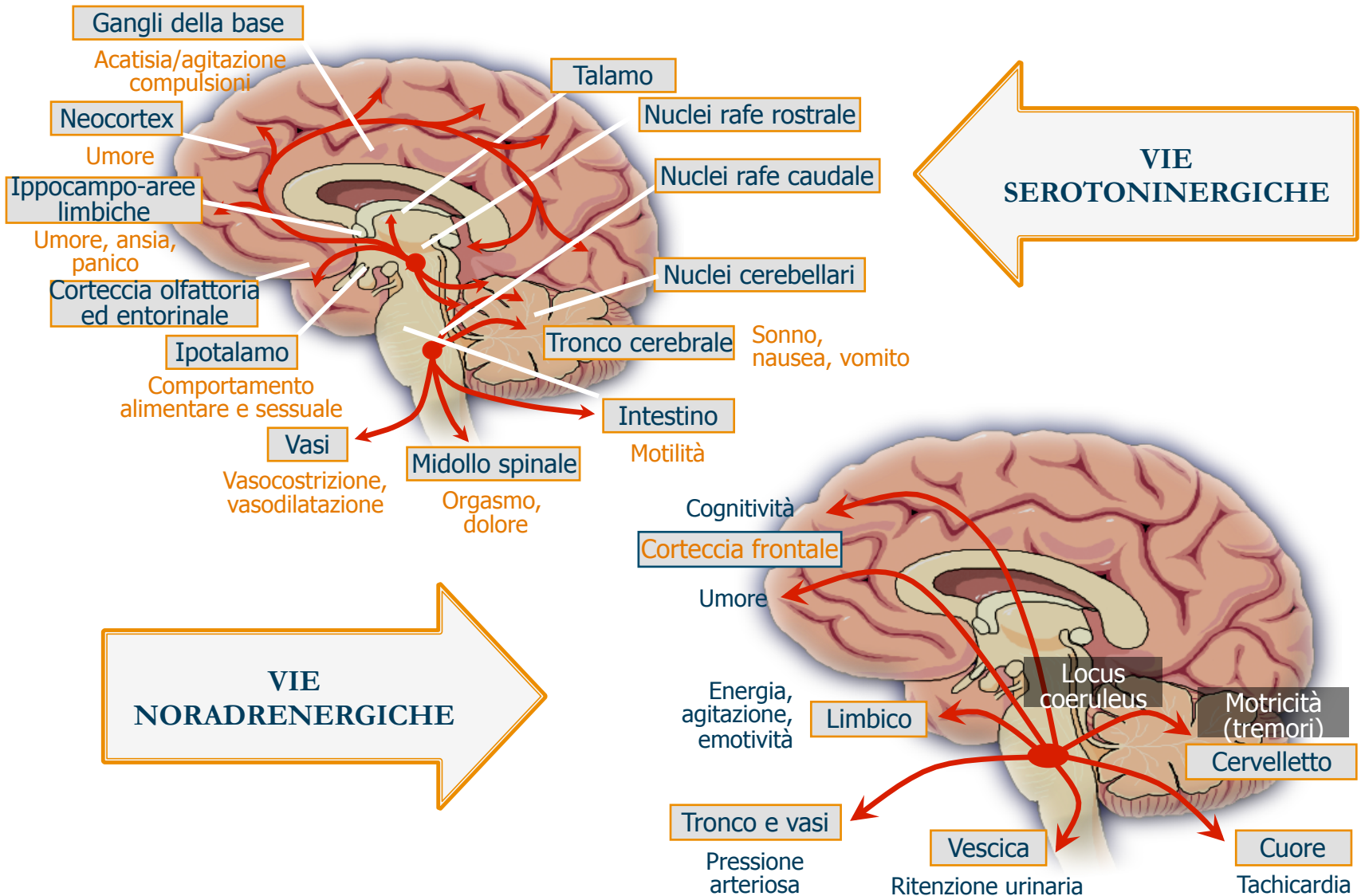


- inibizione del metabolismo
- blocco della ricaptazione
- blocco del recettore presinaptico
- down regulation dei recettori

Trasmittitori sistemici

- Tuttavia anche nella cosiddetta HP neurotrasmettitoriale, 5HT, NA e DA non possono essere considerati semplicemente come *neuro*-trasmettitori, perché, in realtà, sono dei **trasmettitori sistemici**: la 5HT ad esempio non agisce solamente a livello cerebrale, modulando ansia e depressione, ma presenta importanti azioni su altri organi e sistemi, quali la motilità intestinale, la vasocostrizione e vasodilatazione, la regolazione dei tempi di raggiungimento dell'orgasmo, la modulazione dei sistemi discendenti del dolore. Lo stesso discorso vale per la NE, che non solamente modula umore, ansia, attentività ed energia ma esercita, come noto, una importante azione regolatoria sul sistema nervoso autonomo (e quindi su attivazione simpatica, pressione arteriosa, controllo sfinterico, etc.).
- Quando quindi si utilizza un farmaco antidepressivo ad azione serotoninergica, noradrenergica o dopaminergica è importante essere consapevoli che le risposte extracerebrali non sono effetti collaterali indesiderati, ma, in realtà, rappresentano il profilo di risposta sistemico di tali farmaci.

Trasmettitori sistemici



Ipotesi ormonale della depressione

L'ipotesi ormonale della depressione coinvolge molteplici assi ormonali, tutti potenzialmente coinvolti nella regolazione del tono dell'umore.

- **L'asse HPG (ipotalamo-ipofisi-gonadi)**, nell'ambito del quale è opportuno considerare l'importanza dell'azione antidepressiva degli estrogeni e del testosterone.
- **L'asse HPT (ipotalamo-ipofisi-tiroide)**, nel quale è nota la valenza antidepressiva degli ormoni tri- e tetraiodotironina (T3 e T4).
- **L'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene)**, ampiamente correlato nella regolazione dei meccanismi dello stress ed i rapporti fra CRH, cortisolo, sistema immunitario, sistema neurovegetativo ed eccitossicità.

Ipotesi ormonale della depressione

ORMONI ED UMORE

ASSE

ipotalamo, ipofisi, gonadi

*Azione antidepressiva
degli estrogeni e del
testosterone*

ASSE

ipotalamo, ipofisi, tiroide

*Azione antidepressiva del
T3 e del T4*

ASSE

ipotalamo, ipofisi, surrene

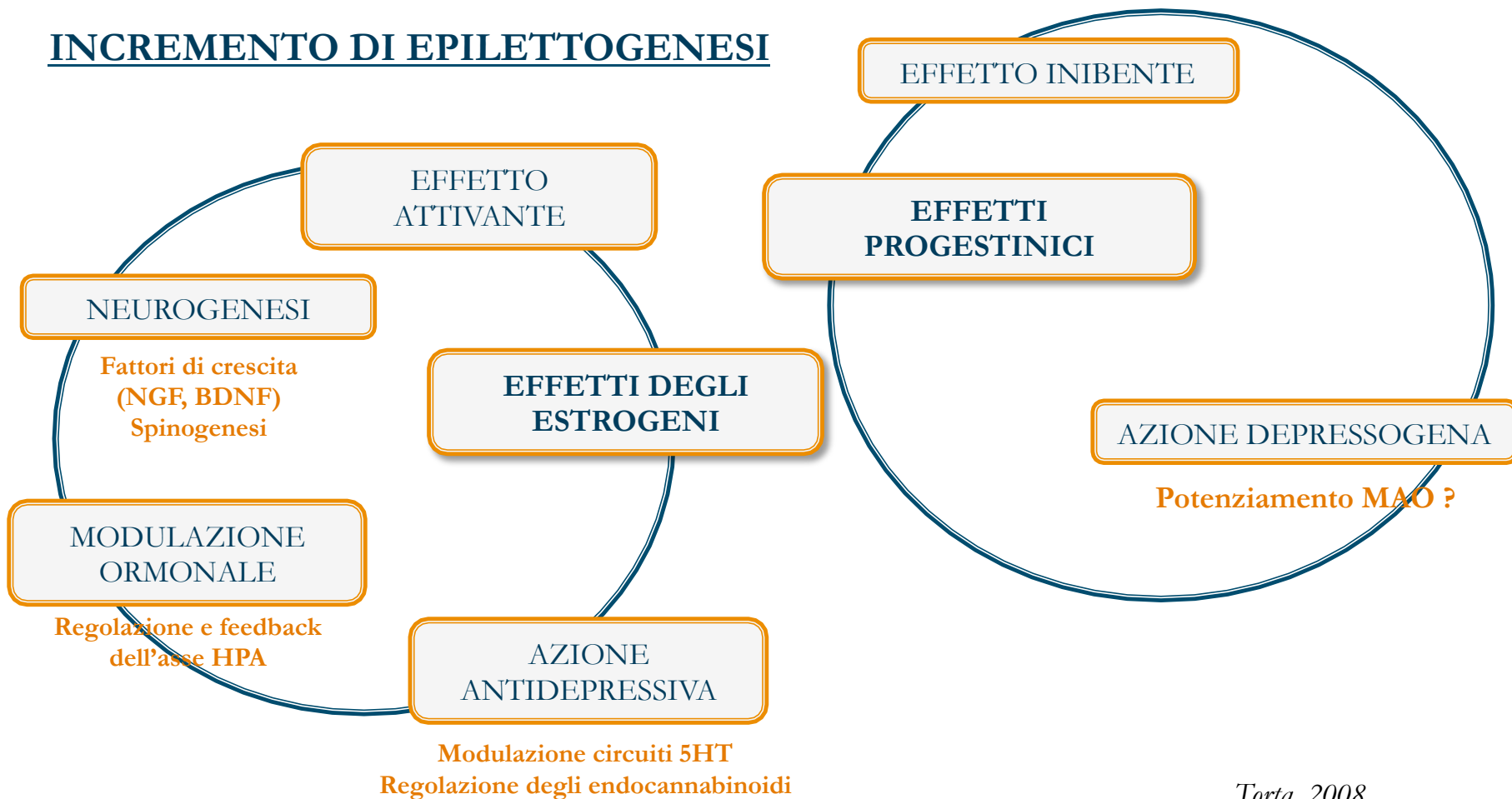
*Rapporti fra CRH,
cortisolo, sistema
immunitario ed autonomo*

Azione degli estrogeni

- **Gli estrogeni**, oltre all'azione squisitamente ormonale, sono in grado di modulare l'asse HPA, agire sulla spinogenesi e sulla neurogenesi (attraverso la sintesi di fattori di crescita neuronale, quali l'NGF (Nerve Growth Factor) ed il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), esercitare un effetto attivante (sia a livello comportamentale che di epilettogenesi). Ne deriva una evidente azione antidepressiva degli estrogeni, ad esempio attraverso una modulazione positiva dei circuiti 5HT e di quella sul sistema degli endocannabinoidi. Controprova di tale spettro d'azione è che i progestinici esercitano un effetto inibente (sia sul comportamento che sull'epilettogenesi) e dimostrano inoltre una potenziale azione depressogena, verosimilmente dovuta ad un potenziamento delle mono-amino-ossidasi (MAO), quindi ad un maggiore catabolismo di 5HT e NE.
- Proprio alla caduta dei livelli estrogenici sono imputabili alcune depressioni, anche gravi, correlate ad alterazioni di tale asse ormonale (depressione post-partum e depressione in menopausa).

RIDUZIONE EPILETTOGENESI

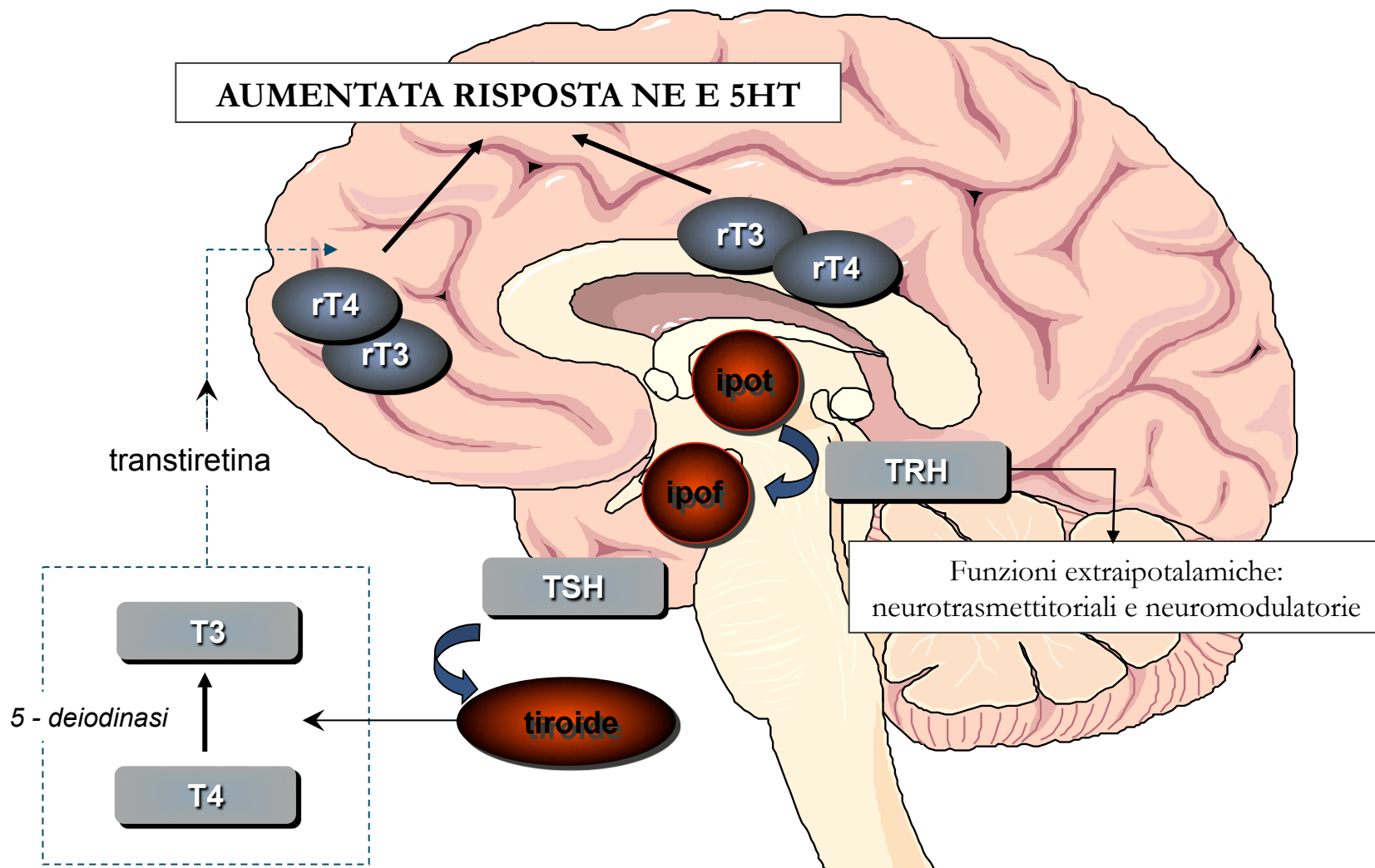
INCREMENTO DI EPILETTOGENESI



Ormoni tiroidei

- **Anche l'asse HPT (ipotalamo-ipofisi-tiroide)** è coinvolto nella regolazione dell'umore: basti considerare le diverse caratteristiche del tono dell'umore nei soggetti iper- ed ipo-tiroidei. Nello specifico gli ormoni tiroidei, per i quali sono presenti recettori cerebrali, esercitano una funzione modulatrice positiva sulla risposta neurotrasmettitoriale serotoninergica e noradrenergica. Tali dati neurofisiologici sono clinicamente confermati dal fatto che ormoni tiroidei (specie il T3) possono essere impiegati, come add-on agli antidepressivi, per controllare i sintomi di depressione resistente.

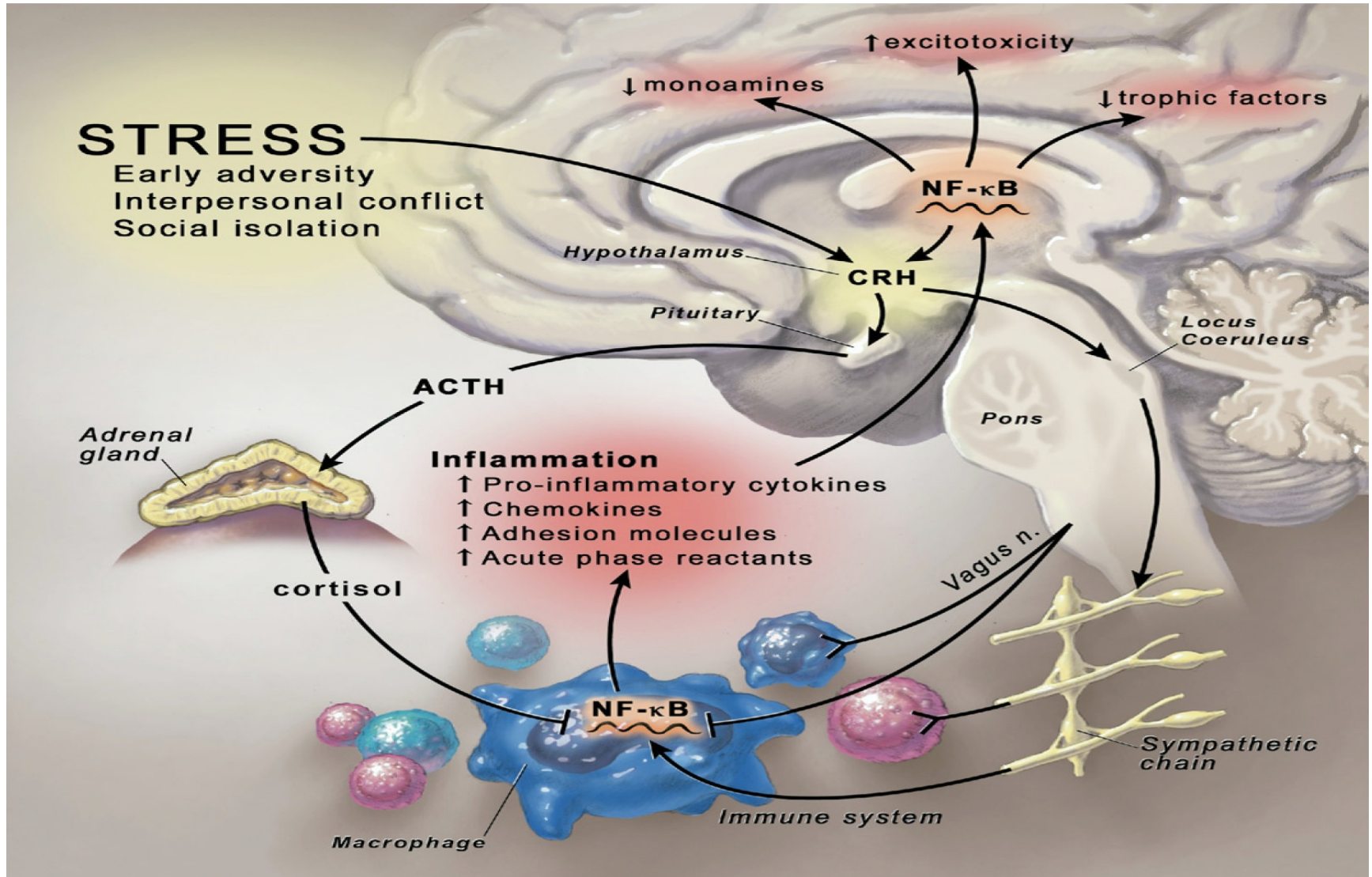
ASSE HPT



Asse HPA

- **L'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) modula la risposta allo stress** ed è iperfunzionante nella depressione ed ansia croniche.
- Il circuito si attiva a seguito di una valutazione cognitiva dello stimolo, a cui consegue un aumentato rilascio di CRH (cortico-releasing hormone) a livello ipotalamico, che aumenta la liberazione di ACTH (adreno-corticotropic hormone) ipofisario, che, a cascata, stimola il surrene a rilasciare vasopressina (AVP) e cortisolo.
- L'HPA esercita inoltre una complessa azione di modulazione sui circuiti autonomici, su quelli immunitari e neurotrasmettitoriali/eccitossici a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

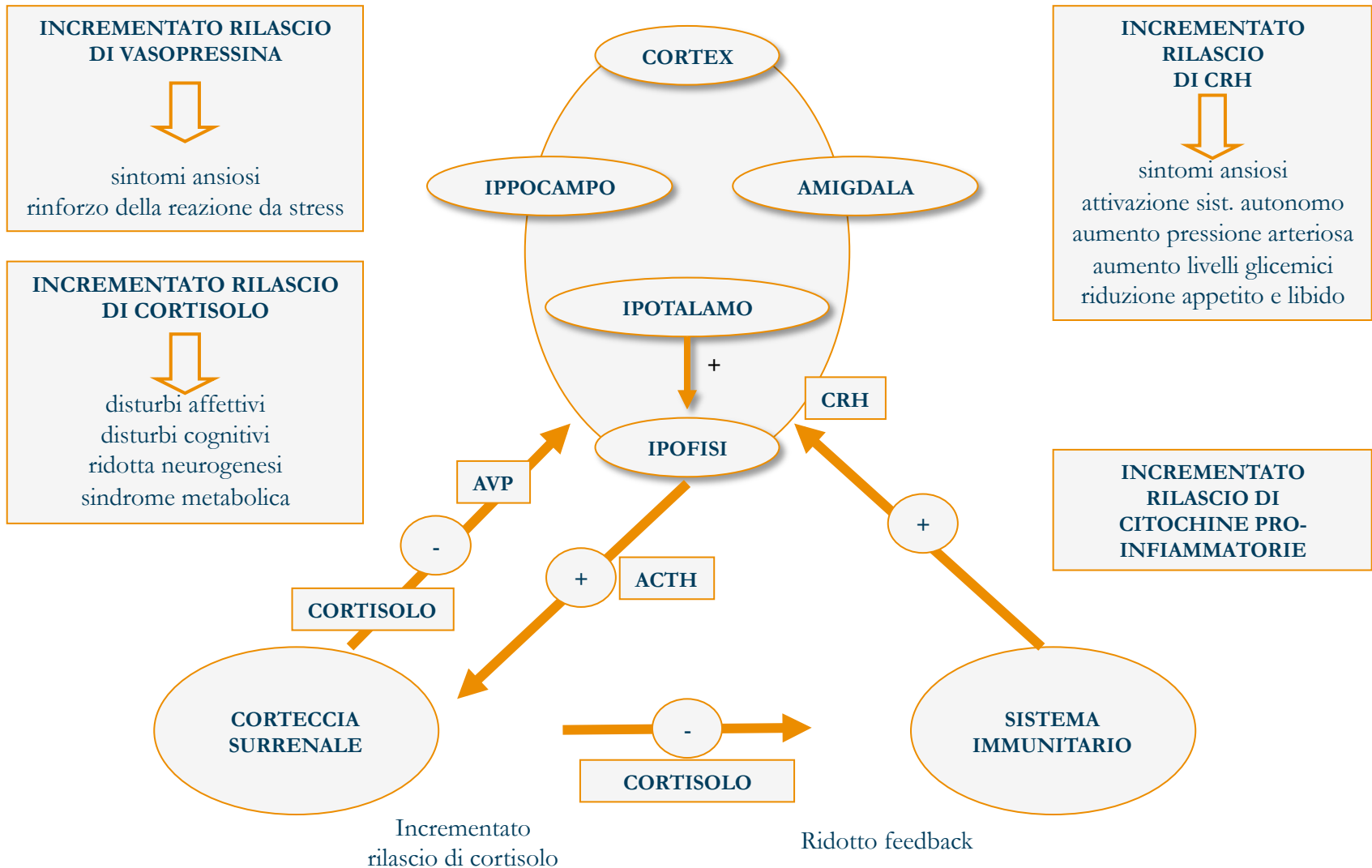
Attivazione del circuito HPA



Iperfunzione dell'Asse HPA

- In particolare, l'incrementato rilascio di CRH attiva una cascata di risposte autonome e metaboliche che sono correlate clinicamente al quadro ansioso e depressivo: ad esempio una attivazione autonoma di tipo ipersimpaticotonico; l'aumento dei livelli di glicemia; la riduzione dell'appetito e della libido.
- **L'aumentato rilascio di vasopressina** contribuisce al rinforzo della reazione da stress, e quindi dei sintomi ansiosi.
- **L'aumentato rilascio di cortisolo** favorisce l'insorgenza di disturbi affettivi, disturbi cognitivi, riduce la neurogenesi e, in condizioni di stress cronico, si correla alla comparsa di una sindrome metabolica. Inoltre il cortisolo determina un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie che entrano in gioco sia nel potenziare i meccanismi depressogeni, sia quelli algogeni.

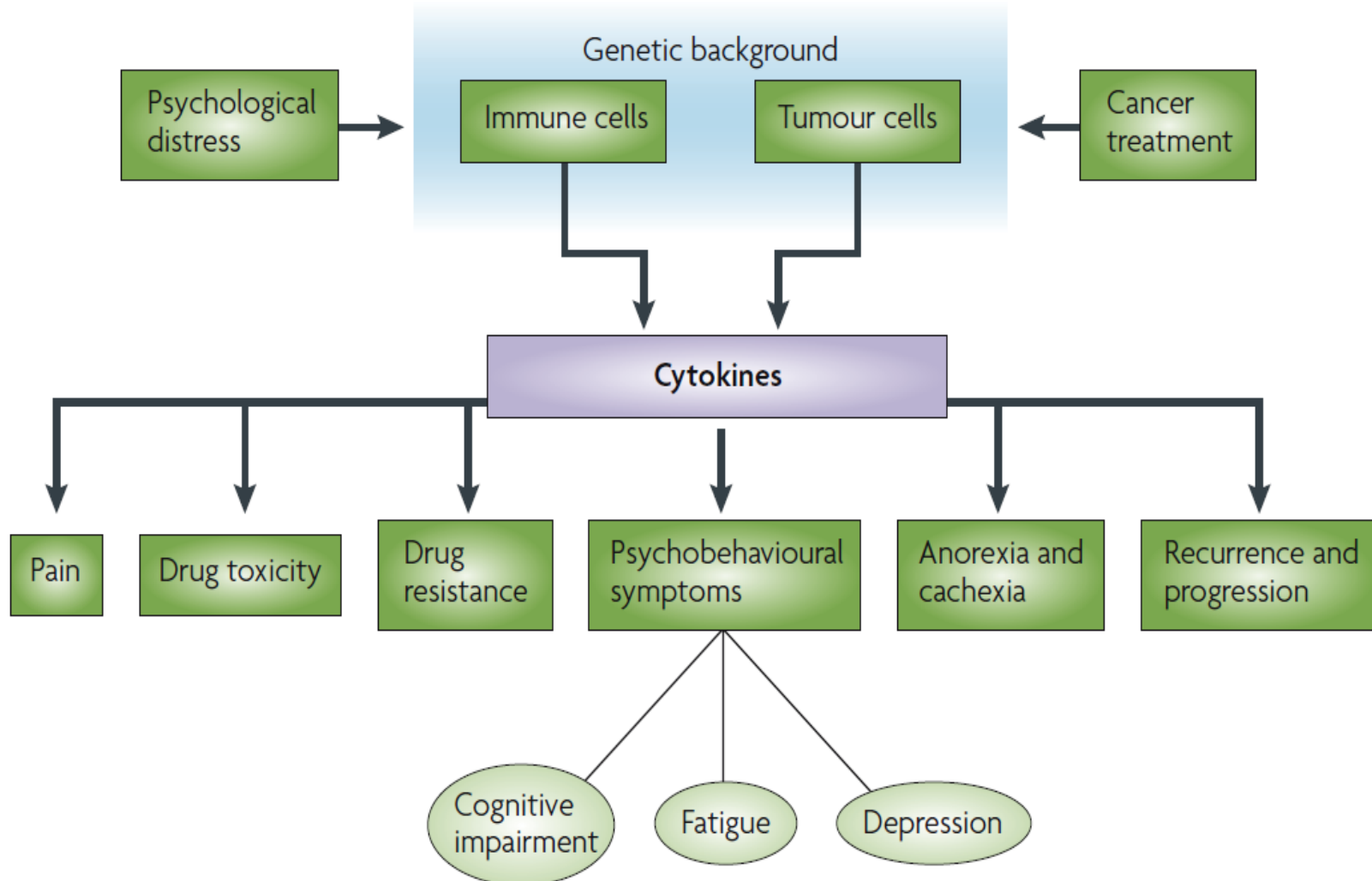
Iperfunzione dell'Asse HPA



Citochine proinfiammatorie

- Negli ultimi anni, anche a seguito dell'osservazione della comparsa di disturbi depressivi conseguenti all'impiego di interferon, è stata posta rilevante attenzione ai rapporti fra sistema immunitario e sistema nervoso. In particolare è stato dimostrato come le **citochine proinfiammatorie** possano esercitare un effetto negativo sul tono dell'umore, così come sul dolore, sulla cognitivtà e sulla fatigue.
- Di significativo rilievo clinico è il fatto che un aumento delle citochine proinfiammatorie possa conseguire anche alla presenza di un protratto distress psicologico.

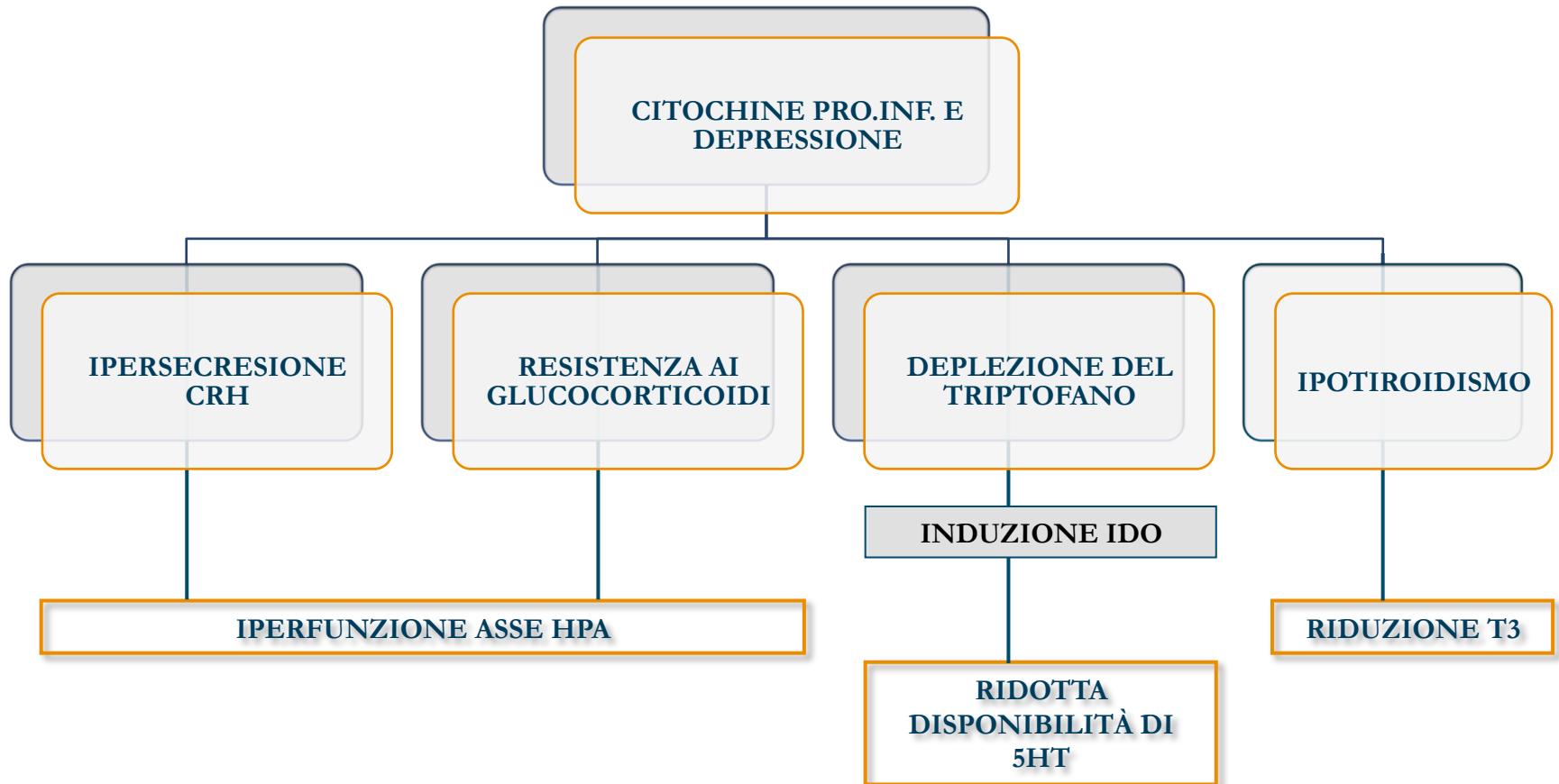
Effetti delle Citochine



Le citochine proinfiammatorie possono indurre depressione attraverso molteplici meccanismi...

- Intanto agendo sull'asse HPA, favorendone l'iperattività, con una ipersecrezione di CRH e quindi un aumentato rilascio di cortisolo che, a sua volta, aumenta la resistenza ai glucocorticoidi (determinando così un circolo vizioso che favorisce la persistenza di aumentato rilascio di ormoni dello stress).
- Un secondo meccanismo è quello dell'induzione di un enzima, l'indolamina-2,3 diossigenasi (IDO), il quale, entrando in competizione con la triptofano idrossilasi, che trasforma il triptofano in serotonina, sposta il triptofano su di un'altra via (quella delle chinurenine). In tal modo viene a crearsi un deficit di serotonina che causa depressione.
- Un ulteriore fattore può essere quello di una riduzione, da parte delle citochine proinfiammatorie, del T3 e del T4, che, come precedentemente riferito, contribuiscono alla modulazione ormonale dell'umore.

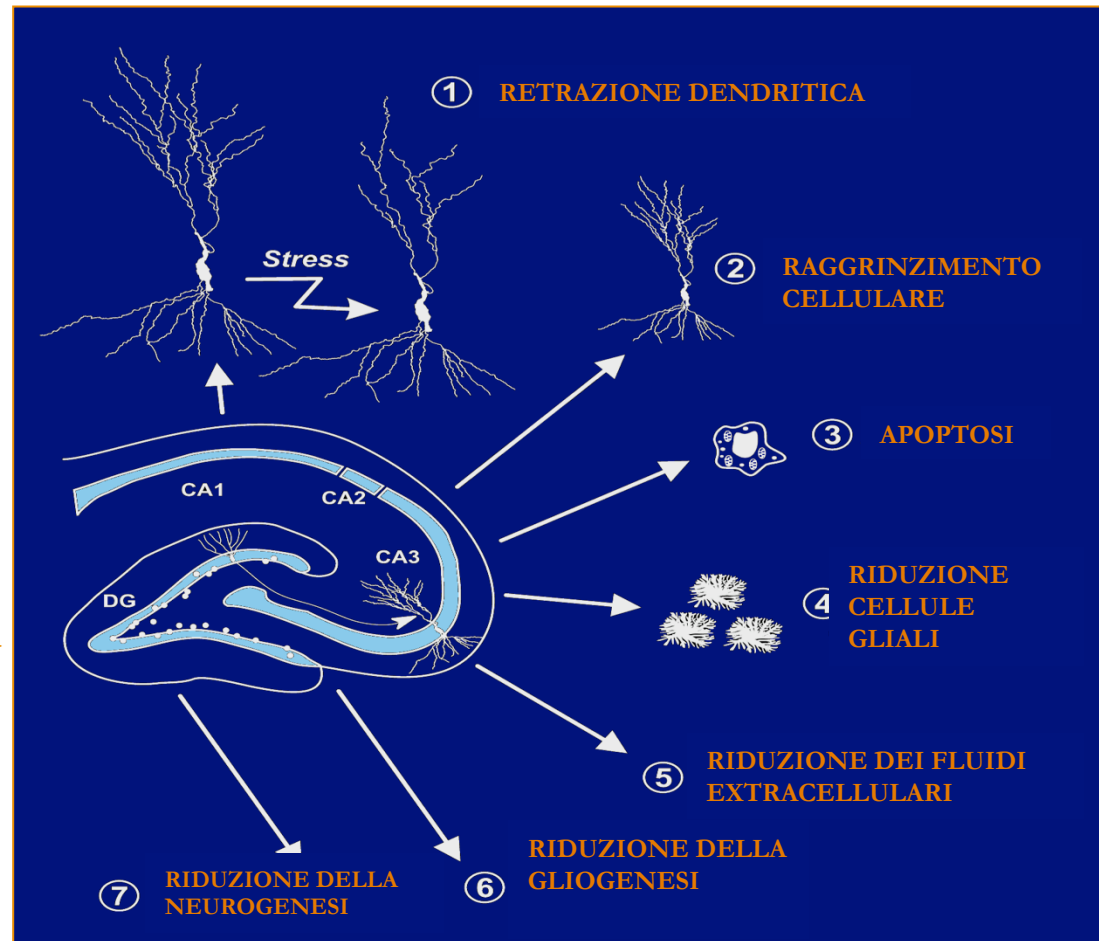
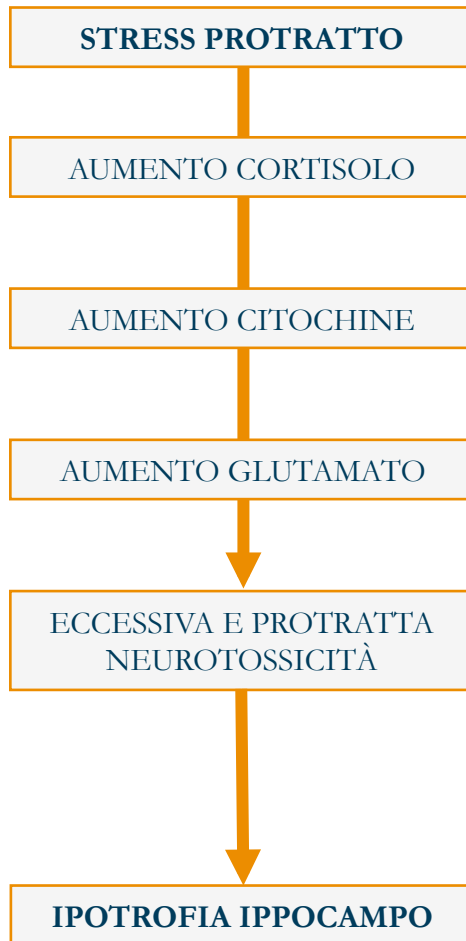
Depressione causata dalle Citochine



Ipotesi neurotrofica della depressione

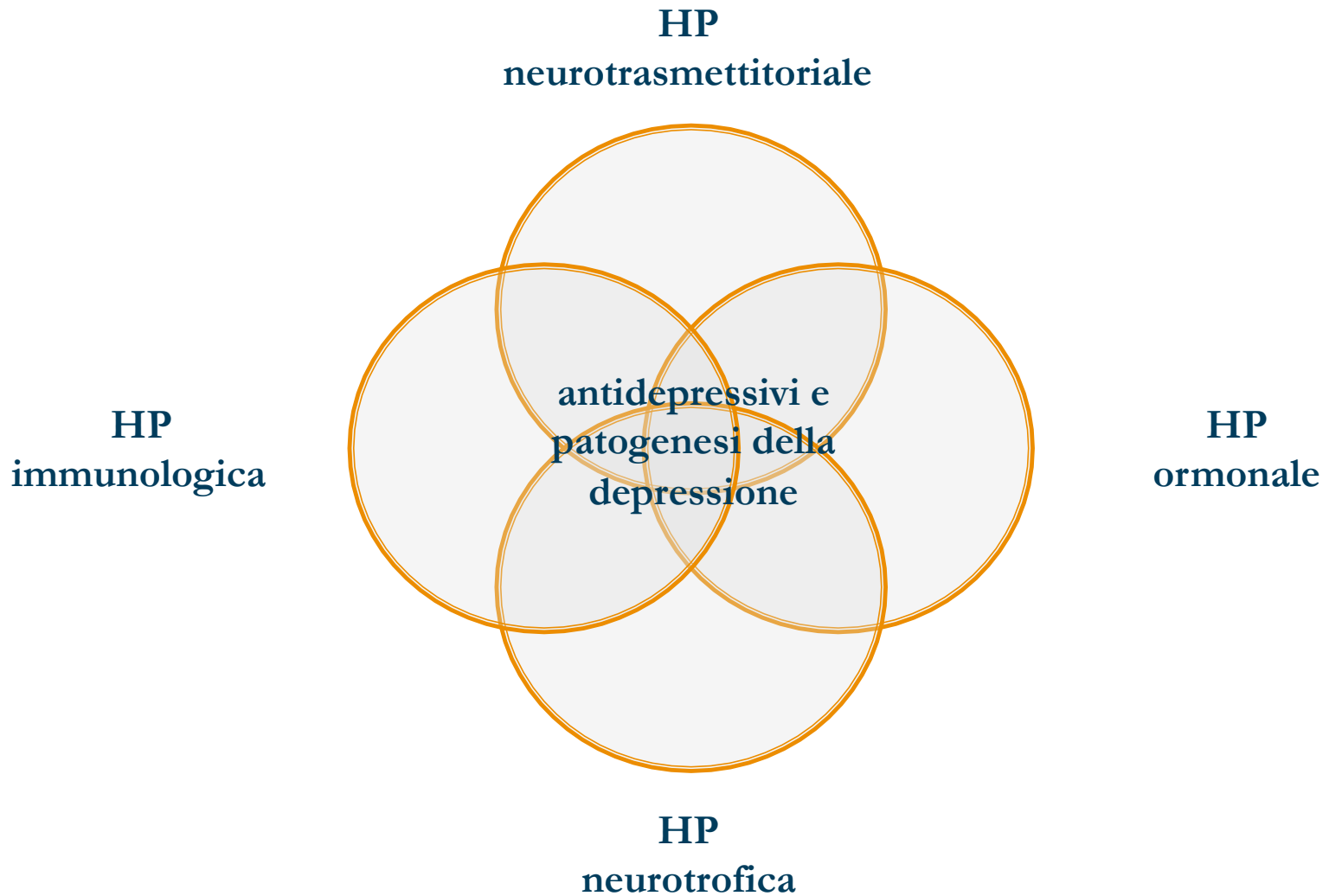
- Una ulteriore ipotesi patogenetica della depressione è quella **neurotrofica**.
- L'ipotrofia dell'ippocampo è presente in svariate patologie (ad es. in corso di malattia di Cushing, depressione maggiore, disturbo bipolare, disturbo post-traumatico da stress, schizofrenia, malattia di Alzheimer) che condividono una iperattività dell'asse HPA, e quindi una produzione aumentata e cronica di cortisolo.
- Tali elementi (stress protratto ed aumentato rilascio cronico di cortisolo) determinano un aumento di citochine pro-infiammatorie e di un neurotrasmettore eccitatorio (il glutamato) che causano una eccessiva e prolungata neurotossicità. In tal modo, in alcune aree cerebrali come quella ippocampale, si genera una sofferenza neuronale (con retrazione dendritica, raggrinzimento cellulare ed apoptosi) che determina una progressiva perdita cellulare, non compensata da meccanismi gliogenetici e neurogenetici (a loro volta inibiti dall'iperfunzione HPA).

Ipotesi neurotrofica



Considerazioni conclusive

- La patogenesi biologica della depressione deve quindi essere intesa non solamente come risultante di un deficit trasmettitoriale, ma anche come conseguenza di coinvolgimenti di altri sistemi modulatori (ormonali, immunitari, neurotrofici) che coinvolgono l'organismo in toto e non risultano circoscritte a psiche e cervello.
- Da tale considerazione deriva il fatto che i farmaci antidepressivi, se agiscono migliorando i disturbi dell'umore, debbono necessariamente essere in grado di agire non solamente sui circuiti neurotrasmettitoriali, ma anche correggere le disfunzioni sistemiche correlate alla depressione (ormonali, immunitarie, neurotrofiche).
- Di tale argomento si tratterà specificamente nel modulo dedicato alla spettro d'azione dei farmaci antidepressivi.





METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005