Revisado y traducido por : HEBER SIACHOQUE M.Msc, PhD c

Eleonore Beurel, Marisa Toups, and Charles B. Nemeroff. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Neuron 107, July 22, 2020 235

Review

Relación bidireccional de la depresión e Inflamación: Doble Problema

Eleonore Beurel,[1,2] Marisa Toups,[3] and Charles B. Nemeroff[3]

* [1]Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL 33136, USA
[2]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL 33136, USA
[3]Department of Psychiatry, Mulva Clinic for Neurosciences, University of Texas Dell Medical School, Austin, TX 78712, USA

*Correspondence: cnemeroff@austin.utexas.edu https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002

La depresión representa la causa número uno de discapacidad en todo el mundo y a menudo es mortal. Los procesos inflamatorios se han implicado en la fisiopatología de la depresión. Ahora está bien establecido que la desregulación de los sistemas inmunológicos tanto innato como adaptativo se produce en pacientes deprimidos y dificulta la evolución de un pronóstico favorable, incluidas las respuestas antidepresivas. En esta revisión, describimos cómo el sistema inmunológico regula el estado de ánimo y las posibles causas de las respuestas inflamatorias desreguladas en pacientes deprimidos.

Sin embargo, la proporción de pacientes nunca tratados con trastorno depresivo mayor (MDD)[1,] que presentan inflamación queda por aclarar, ya que la heterogeneidad en los hallazgos de inflamación puede provenir en parte del examen en pacientes con MDD, con variadas intervenciones. Es probable que la inflamación sea un modificador crítico de la enfermedad, lo que promueve la susceptibilidad a la depresión. El control de la inflamación podría proporcionar un beneficio terapéutico general, independiente de si es secundaria a un trauma temprano en la vida, a una respuesta de estrés más agudo, a alteraciones del microbioma, a una diátesis[2] genética, o una combinación de estos y otros factores.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Los trastornos del estado de ánimo son los más comunes de los trastornos psiquiátricos graves. Los episodios de depresión mayor ocurren tanto en depresión unipolar (en la que el estado de ánimo varía entre la eutimia[3] y la depresión) y trastorno bipolar (el

MDD[1:] Trastorno de salud mental que se caracteriza por depresión persistente o pérdida de interés en las actividades, lo que puede causar dificultades significativas en la vida cotidiana.
Las causas posibles incluyen una combinación de fuentes biológicas, psicológicas y sociales de angustia. Cada vez son más las investigaciones que sugieren que estos factores pueden ocasionar cambios en la función cerebral, como la actividad anormal de ciertos circuitos neuronales en el cerebro.
El sentimiento de tristeza permanente o la pérdida de interés que caracterizan a la depresión grave pueden provocar una variedad de trastornos emocionales y físicos. Pueden incluir trastornos en hábitos del sueño, apetito, nivel de energía, concentración, comportamiento diario o autoestima. La depresión también puede asociarse con pensamientos suicidas.
El tratamiento principal son los medicamentos, la terapia conversacional o una combinación de ambos. Cada vez son más las investigaciones que sugieren que estos tratamientos pueden normalizar los cambios cerebrales asociados con la depresión.

[2] La diátesis (del griego διάθεσις = arreglo, disposición) es la predisposición orgánica a padecer una enfermedad.

[3] La eutimia es un estado de ánimo normal, tranquilo. Comúnmente se utiliza en psiquiatría para definir a la fase de normalidad situada entre episodios de manía o depresión en pacientes con trastorno bipolar.

estado de ánimo tiene “altos”, denominados hipomanía y manía, así como eutimia y depresión). Los episodios depresivos mayores se definen en DSM-5 por una constelaci

de signos y síntomas (DSM-5, 2013). Los pacientes con depresión mayor exhiben alteraciones en una variedad de funciones críticas que incluyen sueño, apetito, psicomotricidad activa, cognición y por supuesto el estado de ánimo.
La prevalencia de la depresión mayor en los Estados Unidos es 21% en mujeres y 11%-13% en hombres (Belmaker y Agam, 2008; Kessler et al., 2003). Es la principal causa de suicidio, ahora en el top 10 de casos de muerte en los Estados Unidos, con casi 50.000 suicidios informados por año (Mann et al., 2005). En efecto, La depresión mayor se asocia con una reducción significativa de esperanza de vida, en parte debido al suicidio y el resto debido a la marcado aumento de la vulnerabilidad a los principales trastornos médicos, incluidas las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades autoinmunes, la diabetes y el cáncer (Benros et al., 2013; Windle y Windle, 2013; Bortolato et al., 2017).

Los pacientes deprimidos no sólo son más vulnerables a estos y otros trastornos, sino que los resultados al tratamiento para estos trastornos médicos son peores (Katon, 2011). La morbimortalidad asociada con la depresión la convierte en la causa número uno de discapacidad en todo el mundo y ejerce una carga económica extraordinaria sobre la sociedad en términos de pérdida de productividad (Bloom et al., 2011).
Los factores de riesgo para la depresión incluyen antecedentes familiares de depresión aproximadamente (el 35% del riesgo es hereditario), abuso en la vida temprana y negligencia, así como el género femenino y los factores estresantes de la vida reciente.

La enfermedad médica también aumenta el riesgo de depresión, particularmente asociada a altas tasas de trastornos metabólicos (p. ej., enfermedades cardiovasculares y autoinmunitarias).
El tratamiento de la depresión incluye principalmente tres modalidades:

1. Antidepresivos y otros medicamentos que aumentan la acción antidepresiva.
2. Psicoterapia basada en evidencia como terapia cognitivo-conductual (TCC) y psicoterapia interpersonal (IPT).
3. Tratamientos somáticos no farmacológicos incluida la terapia electroconvulsiva (TEC), terapia transcraneal repetitiva estimulación magnética (TMS) y estimulación del nervio vago (VNS) (Gartlehner et al., 2017).

La monoterapia como antidepresivo o la psicoterapia basada en evidencias da como resultado la virtual ausencia de síntomas depresivos y regreso al estado premórbido, denominado remisión, en aproximadamente el 50% de los pacientes, en pacientes previamente deprimidos no tratados (Dunlop et al., 2017) y en un 28% en una mezcla más heterogénea de pacientes del “mundo real”, en un estudio de efectividad (Trivedi et al., 2006). En el momento actual, no hay predictores de respuesta en un individuo clínicamente útiles a un antidepresivo versus otro (Zeier et al., 2018) a pesar de

TCC: La terapia cognitivo conductual: técnicas y tratamiento

La terapia cognitivo-conductual es un tipo de terapia que interviene a nivel cognitivo (lo que una persona piensa) y en la conducta (lo que una persona hace) en las acciones que se realizan. Intenta cambiar la forma de pensar y sustituir los pensamientos basados en creencias irracionales y distorsiones cognitivas por pensamientos más objetivos y adaptativos. De igual manera, transforma los comportamientos menos útiles en conductas beneficiosas, es decir, ayuda a cualquier persona a aprender cómo manejar mejor las situaciones estresantes de la vida.

afirmaciones en contra (Greden et al., 2019). Dichos biomarcadores son de gran interés, ya que la depresión continua y se asocia con aumento de resistencia al tratamiento y el riesgo de incremento en el uso sustancias y suicidio. Los pacientes deprimidos con aumento en los marcadores inflamatorios pueden presentar resistencia al tratamiento. En este sentido, es de interés señalar que los pacientes con trastornos autoinmunitarios tienen un índice extremadamente alto a la depresión. Esto se analiza con más detalle en secciones posteriores.

Inmunidad Central y Periférica.

Los mamíferos están protegidos por el sistema inmunológico de agentes infecciosos y de muchos tipos de injurias que causan daño. La inmunidad implica: (1) reconocimiento de la infección o daño, (2) funciones inmunitarias para contener la infección/daño, (3) regulación, limitando la magnitud y duración de la respuesta inmunitaria que en sí misma puede ser dañina para los tejidos, y (4) memoria para mejorar la respuesta futura al mismo agente infeccioso o daño, respuesta secundaria(Murphy, 2012).

La inflamación o la respuesta inflamatoria es el resultado de la activación del sistema inmune, a menudo se manifiesta como una reacción localizada resultado de irritación, lesión o infección; se asocia con calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor, a veces fiebre; los cuales son necesarios para eliminar la injuria. Existen muchos tipos de células y mecanismos inmunitarios para mantener la homeostasis, pero la desregulación de sus acciones a menudo contribuye al desarrollo de enfermedades, con una evidencia creciente de que esto ocurre en los trastornos psiquiátricos, incluyendo depresión (Murphy, 2012).

El sistema inmunológico se divide clásicamente en innato y adaptativo, los cuales actúan de manera cooperativa para asegurar acciones inmunitarias adecuadas. El sistema inmune innato es la primera línea de defensa, está compuesto por células mieloides (p. ej., macrófagos/monocitos, células dendríticas) y células linfoides (p. ej., asesino natural [NK]) patrullan constantemente la circulación para proporcionar respuestas rápidas. Los receptores de estas células se activan cuando se encuentran con patrones moleculares asociados al daño (DAMP) o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP); DAMPs (también llamadas alarminas) son patrones moleculares asociadas al daño celular (p. ej., proteínas de choque térmico), mientras que los PAMPS son componentes estructurales presentes en patógenos infecciosos (Gong et al., 2020). Después de la activación, los macrófagos y las células dendríticas producen citocinas (interleucinas y/o o quimiocinas), que reclutan otras células inmunes al sitio de la infección o injuria. Como parte de la actividad inflamatoria, Las células dendritas inician la respuesta inmunitaria adaptativa al presentar antígenos a las células del sistema inmunitario adaptativo, de ahí que también son llamadas células presentadoras de antígeno (APC). El sistema inmunitario adaptativo está compuesto por linfocitos (T y células B), es más lento para responder, ya que a menudo requiere del reclutamiento, la activación y la diferenciación de los linfocitos para ejercer sus funciones efectoras.

Una característica clave de las células inmunitarias adaptativas es su capacidad para expresar clonalmente un gran repertorio de receptores específicos de antígeno,

receptores de células T (TCR) y receptores de células B (BCR), que se generan por recombinación somática sitio específica (Smith-Garvin et al., 2009). Cada linfocito expresa una variante única del receptor del antígeno, esto confiere una especificidad antigénica al sistema inmunitario adaptativo, que no existe en el sistema inmune innato, destacando la especialización de El sistema inmunológico adaptativo en contraste con el sistema inmunológico innato. El sistema inmune innato responde a una amplia variedad de DAMP y PAMP.
Hasta que los linfocitos son activados por un antígeno son considerados células vírgenes e inactivas, tras el reconocimiento del antígeno, se activa y experimentan diferenciación clonal para convertirse linfocitos efectores completamente funcionales.
Las células B proliferan clonalmente y se diferencian en células plasmáticas, las cuales producen anticuerpos antígeno específico. Las células T activadas pueden convertirse en uno de los tres amplios tipos de células T efectoras: citotóxicas, colaboradoras y reguladoras. Las células T citotóxicas (células CD8+) matan a las células infectadas, las células T colaboradoras (Th) influyen en el comportamiento y la actividad de otras células inmunitarias, las células T reguladoras (Tregs) suprimen la actividad de otros linfocitos, controlan o limitan las respuestas inmunitarias para prevenir la autoinmunidad. Algunas células B y T activadas se diferencian en células de memoria, pueden montar una respuesta inmune rápida si se encuentran de nuevo con el mismo antígeno, diferenciándose en un gran grupo de células efectoras específicas (Murphy, 2012).

Microglía: Sistema Inmunitario del SNC.

El cerebro posee células inmunitarias especializadas llamadas microglía que comprenden del 5% al 10% del total de las células cerebrales y llevan a cabo funciones similares a la de los macrófagos con funciones especializadas (Kim y de Vellis, 2005). La microglía se mantiene por autorrenovación con una mínima contribución de las células inmunitarias fuera del SNC, y su funcione principal es mantener la homeostasis del SNC y proporcionar respuestas rápidas al daño o a la infección. La microglía exhibe un amplio espectro de estados de activación al recibir diversos estímulos.
Hallazgos recientes han demostrado que la microglía es importante en la modulación sináptica (mediante la regulación de la sinapsis y la neurogénesis) y se activa en muchas enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, donde contribuye a las patologías al promover neuroinflamación (Yirmiya et al., 2015).
La heterogeneidad de la microglía sugiere que los subconjuntos de microglía tienen roles distintos en el cerebro (Masuda et al., 2019), pero se necesita una comprensión más completa de las complejas funciones de la microglía para proporcionar más conocimientos, para comprender su papel en la función cerebral y en la patología.

Interface entre el SNC y la Inmunidad Periférica

Hay un papel de las células no microgliales en la inmunidad del SNC que involucra tres tipos de macrófagos del SNC: perivasculares, meníngeos y macrófagos del plexo

TCC: La terapia cognitivo conductual: técnicas y tratamiento

La terapia cognitivo-conductual es un tipo de terapia que interviene a nivel cognitivo (lo que una persona piensa) y en la conducta (lo que una persona hace) en las acciones que se realizan. Intenta cambiar la forma de pensar y sustituir los pensamientos basados en creencias irracionales y distorsiones cognitivas por pensamientos más objetivos y adaptativos. De igual manera, transforma los comportamientos menos útiles en conductas beneficiosas, es decir, ayuda a cualquier persona a aprender cómo manejar mejor las situaciones estresantes de la vida.

coroideo (para una revisión, véase Li y Barres, 2018), así como células linfoides (Beurel y Lowell, 2018), se localizan en la interfase del parénquima y vasos sanguíneos.
En condiciones fisiológicas las células inmunitarias periféricas no entran en el parénquima cerebral, aunque algunas están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las meninges (Wilson et al., 2010). Sin embargo, en ciertas condiciones, los macrófagos, y las células T, pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BBB) y entrar el parénquima cerebral, generalmente produciendo daño (Wilson et al., 2010). La BBB está compuesta de células endoteliales especializadas unidas por uniones estrechas, lo que limita la entrada de las células inmunitarias y de diferentes componentes de la sangre, al igual que de patógenos. De hecho, la BBB evita que más del 98% de los moléculas pequeñas entren al parénquima, asegurando al mismo tiempo la salida de otras moléculas.
Se han propuesto varias hipótesis para explicar cómo las células inmunitarias periféricas pueden cruzar la BBB en condiciones patológicas (Ousman y Kubes, 2012; Ransohoff y Engelhardt, 2012). En condiciones en que la BBB se debilita o en regiones donde la BBB es más permisiva, como en los órganos circunventriculares y en el plexo coroideo.
Las células inmunitarias se infiltran en el parénquima cerebral por diapédesis. El plexo coroideo tiene un epitelio secretor que produce líquido cefalorraquídeo y permite el paso de linfocitos para acceder y proporcionar vigilancia inmunológica (Ransohoff y Engelhardt, 2012).
En circunstancias fisiológicas, pocas células inmunitarias están presentes en el LCR. En condiciones patológicas del SNC , en algunos tumores se encuentra un mayor porcentaje de células T CD4+ de memoria en LCR en comparación con la circulación (Ransohoff y Engelhardt, 2012).
Las células T activadas obtienen acceso al cerebro por extravasación al tejido, al regular la expresión de algunas moléculas de adhesión (integrinas) , lo que les permite rodar y adherirse a la pared de los vasos sanguíneos regulando la expresión de la integrina, antígeno 4 (VLA-4), antígeno asociado a la función linfocitaria tipo 1 (LFA-1), molécula de adhesión celular-1 (VCAM-1) y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) presente en las células endoteliales e infiltración al parénquima. Además, el gradiente de quimiocinas producido por el plexo coroideo (CCL9, CCL20) también atrae subconjuntos de células T al cerebro, lo que ha sido particularmente demostrado en estudios de enfermedades autoinmunes (Oukka y Bettelli, 2018; Reboldi et al., 2009).

El papel de las células inmunitarias meníngeas ha sido estudiado principalmente en el contexto de infecciones virales, bacterianas o parasitarias. (Forrester et al., 2018). Un descubrimiento reciente del sistema linfático dentro de las meninges ha revelado otra vía para que las células inmunitarias lleguen a las meninges (Sandrone et al., 2019). De hecho, el sistema linfático es fundamental para el drenaje de células inmunitarias y factores solubles desde el SNC hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos (Louveau et al., 2015). También se ha propuesto que los vasos linfáticos mantienen la anergia de las células T reactivas del SNC dentro de los espacios de las meninges, promoviendo la tolerancia de las células T.

En algunos casos los eventos infecciosos pueden activar células T autoreactivas en el SNC. Pero por lo general la respuesta inmune dentro del SNC no es perjudicial

(Louveau et al., 2017). Aunque las células T patógenas se han asociado con enfermedades autoinmunes y enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, no todas las células T son perjudiciales para la función cerebral. Las células T apoyan la cognición en condiciones fisiológicas (Kipnis,2016). Claramente, el sistema inmunológico en el SNC funciona de un manera única en comparación con los tejidos periféricos.

Producción y regulación de citoquinas

Las citoquinas son proteínas pequeñas que afectan las funciones e interacciones celulares y pueden tener efectos proinflamatorios o antiinflamatorios. Hay muchas familias de citocinas que proporcionan funciones especializadas. Las citocinas se producen predominantemente por células inmunitarias, incluidas las células de microglía en el SNC, sinembargo las neuronas y los astrocitos también producen citocinas. La actividad inmunitaria incluye la producción de citocinasy se ve influida por una miríada de factores, entre los que se encuentran factores genéticos y exposiciones previas a patógenos entre otros (MacGillivray y Kollman, 2014).

Las citocinas más estudiadas en el contexto de psiconeuroinmunología son: la interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1b e interferones (IFN), las cuales están involucradas en la amplificación del proceso inflamatorio, por otro lado está la IL10, en el lado de la resolución del proceso. La Tabla 1 resume las citocinas y moléculas relacionadas estudiadas en el contexto de la depresión y enumera las funciones principales.

En el cerebro, las citocinas producidas por la microglía y otras células del SNC son moduladores positivos cruciales de varias funciones del SNC, mantienen la neuroplasticidad (Stellwagen y Malenka, 2006; Yirmiya y Goshen, 2011). Sin embargo, el exceso o la actividad prolongada de citocinas inflamatorias perturba múltiples funciones neuronales, incluido el deterioro de la señalización de los neurotransmisores, la interrupción de la síntesis, recaptación y liberación de neurotransmisores (Deverman y Patterson, 2009; Elmer y McAllister, 2012; Stephan et al., 2012). Esto a su vez, afecta

La función del neurocircuito, incluida la implicada en el estado de ánimo y cognición (Dantzer et al., 2008; Figura 1).

Recientemente se han revisado los efectos de las citocinas sobre el sistema dopaminérgico.(Treadway et al., 2019; Felger y Treadway, 2017; Capuronet al., 2012).

Los mecanismos relevantes que pueden aumentar la actividad de las citocinas en el cerebro a nivel patológico incluyen estresores psicológicos y físicos, sin embargo, no es claro cómo la misma citocina dependiendo del contexto exhibe efectos opuestos sobre la función neuronal. Se ha propuesto que la fuente y la combinación de citoquinas dirigen los efectos en la función cerebral.

El campo de la neuroinflamación se ha centrado en las citoquinas centrales, mientras que las citoquinas periféricas ciertamente contribuyen a los efectos conductuales, como se sugiere por los hallazgos experimentales. Un bloqueo de las citocinas periféricas, con una acción importante sobre la BBB, exhibe acción antidepresiva (Cheng et al.,2018; Ménard et al., 2017).

Hay varias vías bien documentadas por las que las citocinas periféricas llegan al cerebro y a las células inmunitarias:

1) a través de regiones con fugas de la BHE, como en los órganos circunventriculares, o a través de alteraciones de la BHE inducidas por enfermedades (Quan y Banks, 2007; Vitkovic et al., 2000).

2) a través de una ruta neural, a través de receptores aferentes de citoquinas en fibras nerviosas que transmiten la señal al parénquima cerebral (Watkins et al., 1995) y

3) a través de la infiltración de células inmunitarias que producen citocinas después de ser atraídas por un gradiente de quimiocinas hacia las meninges o el parénquima cerebral (Lewitus et al., 2008).

Las citocinas son uno de los componentes más estudiados del sistema inmunitario en la depresión (para revisión, Dantzer et al., 2008; Miller y Raison, 2016; Raison et al., 2006), pero se sabe poco sobre la fuente y la contribución de las citoquinas en MDD y su mecanismo de acción en el cerebro.

Table 1. Cytokines and Their Peripheral Immune Functions and Blood Levels in MDD Patients Compared to Healthy Control Subjects

Cytokines	Function	Role in MDD	References
CCL2	attracts to site of inflammation: T cells (Th2 > Th1), monocytes, basophils, immature dendritic cells, NK cells	varies	Köhler et al., 2017; Leighton et al., 2018
CCL3	attracts to site of inflammation: T cells (Th1 > Th2), monocytes/ macrophages, NK cells, basophils, immature dendritic cells, eosinophils, fibroblasts, neutrophils, astrocytes, osteoclasts	↑	Syed et al., 2018; Leighton et al., 2018
CCL4	targets T cells (Th1 > Th2), NK cells, monocytes/macrophages, basophils, immature dendritic cells, eosinophils, B cells	↓	Syed et al., 2018; Leighton et al., 2018
CCL5	targets T cell (memory cell > T cell, Th1 > Th2), NK cells, eosinophils, neutrophils, immature dendritic cells, monocytes/macrophages	↑	Syed et al., 2018
CCL11	recruits eosinophils, implicated in allergic response	↑	Leighton et al., 2018
CXCL4	released from platelets, attracts neutrophils, fibroblasts, and monocytes, arrests monocytes on the endothelium, important in wound healing and in promoting coagulation and artherogenesis	↑	Leighton et al., 2018
CXCL7	released from platelets, attracts neutrophils, angionenic, first chemokine to arrive at the site of injury	↑	Leighton et al., 2018
CXCL10	targets NK cells, B cells, activated T cells (Th1 > Th2), endothelial cells	↓	Syed et al., 2018
G-CSF	stimulates neutrophil development and differentiation	↑	Kiraly et al., 2017; Syed et al., 2018
GM-CSF	promotes granulocyte maturation and proliferation, monocyte development	↑	Kiraly et al., 2017
IFN-γ	induces macrophage activation, increased expression of MHC molecules and antigen processing components, Immunoglobulin class switching, suppresses Th2 cells	varies	Köhler et al., 2017
IL-1β	induces fever, T cell activation, macrophage activation	varies	Köhler et al., 2017
IL-1RA	antagonizes IL-1 function	varies	Köhler et al., 2017
IL-2	promotes T cell proliferation	↑	Köhler et al., 2017
IL-4	induces B cell activation, IgE switch, and differentiation toward Th2 cells	↓	Köhler et al., 2017
IL-5	promotes eosinophil growth, differentiation	↑	Köhler et al., 2017
IL-6	induces T and B cell growth and differentiation, acute phase production, fever	↑	Köhler et al., 2017
IL-7	induces growth of preB-cells and preT-cells	↑	Syed et al., 2018
IL-8 /CXCL8	targets neutrophils, basophils, CD8 cell subsets, endothelial cells	varies	Köhler et al., 2017; Leighton et al., 2018
IL-9	induces mast cell activity, stimulates Th cells	↑	Syed et al., 2018
IL-10	potent suppressant of macrophage functions, anti-inflammatory	↑	Köhler et al., 2017
IL-12	activates NK cells, induces CD4 T cell differentiation into Th1-like cells	↑	Köhler et al., 2017
IL-13	induces B cell growth and differentiation, inhibits macrophage inflammatory cytokine production and Th1 cells, induces allergy/ asthma	↑	Köhler et al., 2017
IL-15	IL-2 like cytokine, stimulates growth of intestinal epithelium, T cells and NK cells, enhances memory CD8 T cell survival	↑	Syed et al., 2018
IL-17A	pro-inflammatory, induces cytokine production by epithelia, endothelia, astrocytes, and fibroblasts	↑	Köhler et al., 2017
IL-18	induces IFN-γ production by T cells and NK cells, promotes Th1 induction	↑	Köhler et al., 2017
sIL-2 receptor	increased in autoimmune disease	↑	Köhler et al., 2017
sIL-6 receptor	promotes IL-6 signal	no change	Köhler et al., 2017
TGFβ1	anti-inflammatory	no change	Köhler et al., 2017
sTNFR2	activated by TNF	↑	Köhler et al., 2017
TNF	promotes inflammation, endothelial activation	↑	Köhler et al., 2017

Hallazgos inmunológicos en la depresión

En las últimas dos décadas, ha habido una creciente evidencia que MDD está asociado con una activación inmune sistémica, que comprende anormalidad en marcadores inflamatorios, número de células inmunes y títulos de anticuerpos (Gibney y Drexhage, 2013; Müller, 2014€; Figura 2).

Activación inmune Producción aberrante de citoquinas

Está bien establecido en múltiples metanálisis (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Liu et al., 2012b; Kohler et al., 2017) que las citocinas proinflamatorias y las proteínas de fase aguda se incrementan en pacientes con TDM, en una proporción similar, con un aumento de IL-6, TNFα y proteína C reactiva(PCR) en comparación con controles sanos (Maes et al., 2009; Miller et al., 2009; Stewart et al., 2009).
Los avances en la medición de citocinas por multiplexación (Papakostas et al., 2013), ahora se evalúan muchas otras citocinas (Kiraly et al., 2017; Syed et al., 2018). relativamente reciente
metanálisis de 82 estudios que incluyeron 3212 pacientes con MDD y
2.798 controles sanos revela niveles elevados de IL-6, TNF, IL10, sIL-2, ligando motivo C-C (CCL)2, IL-13, IL-18, IL-12, IL-1RA,
y receptor de TNF soluble (sTNFR) 2 en pacientes con MDD, mientras que
el nivel de interferón-g (IFN-g) se reduce (Ko¨ hler et al., 2017).
La regulación al alza de la expresión génica de las vías inflamatorias ha
también se ha informado en células mononucleares de sangre periférica
(PBMC) de pacientes deprimidos. De manera similar a los datos de proteínas,
la expresión de Il-1b, Il-6, tnf, inhibición de la migración de macrófagos