

Meccanismi eziologici e basi biologiche del disturbo depressivo maggiore: implicazioni per il trattamento farmacologico

1

Veronica Begni, Marco A. Riva

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è una condizione patologica caratterizzata da umore depresso per almeno 2 settimane e/o perdita di interesse o piacere per le comuni attività della vita quotidiana. Tale condizione è inoltre caratterizzata da disturbi del ritmo sonno-veglia e dell'appetito, così come da disturbi cognitivi, perdita di vitalità, sintomi fisici ed ideazione suicidaria.

Nonostante, come descritto nei capitoli successivi, da più di 60 anni abbiamo a disposizione farmaci in grado di contrastare tale patologia, le conoscenze relative ai meccanismi eziologici e alle basi biologiche del DDM sono in continua evoluzione, anche in considerazione degli avanzamenti tecnologici che permettono di indagare in modo più fine i sistemi causalmente associati a tale condizione.

Negli ultimi 15-20 anni, abbiamo pertanto assistito ad un significativo avanzamento nella comprensione della fisiopatologia della depressione maggiore. Accanto alla 'classica' ipotesi monoaminergica della depressione, che prevedeva una riduzione funzionale o quantitativa dei livelli di monoamine, si è fatta strada l'idea che la patologia, nelle sue diverse forme, sia associata ad un malfunzionamento di diversi neurotrasmettitori e neuromodulatori che, nell'insieme, possono modificare l'assetto funzionale di specifici circuiti cerebrali coinvolti nella manifestazione dei sintomi della malattia. Gli studi neurobiologici sul DDM si sono pertanto focalizzati su meccanismi più complessi, tra cui la ridotta plasticità neuronale, le disfunzioni sinaptiche, l'aumento dell'infiammazione, nonché l'alterata funzionalità e responsività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Inoltre, tutti questi meccanismi non possono prescindere da un aspetto che ha assunto crescente rilevanza, l'interazione corpo-mente, ovvero la caratterizzazione di come il benessere mentale possa incidere sull'intero organismo e come da questo possa esserne profondamente influenzato.

EZIOLOGIA DELLA DEPRESSIONE: TRA GENI ED AMBIENTE

Un'adeguata comprensione dei meccanismi e dei fattori che contribuiscono all'insorgenza della depressione è rilevante non solo per una più precisa caratterizzazione dei diversi domini dimensionali della patologia, ma anche per identificare le alterazioni molecolari e funzionali che possono contribuire alla manifestazione di specifici sintomi. Nonostante la forte evidenza di ereditarietà,¹ gli sforzi per identificare le basi genetiche del DDM sono stati in gran parte infruttuosi, probabil-

mente a causa dell'eterogeneità della malattia e per l'assenza di un affidabile marcatore biologico per la diagnosi. Tuttavia, è possibile ipotizzare che il motivo principale per il limitato successo degli studi genetici sia rappresentato dal forte contributo dei fattori ambientali che interagiscono e modulano la suscettibilità che deriva dalla predisposizione genetica.² Ne risulta la necessità di concepire degli studi che arruolino un numero sempre più elevato di individui per poter determinare fattori di rischio genetici che si sovrappongono a quelli ambientali. Studi di associazione dell'intero genoma (GWAS) hanno identificato diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in diversi loci genetici legati al rischio di depressione.^{3,4}

A proposito di fattori ambientali, lo stress rappresenta un elemento chiave per il rischio di sviluppare depressione, un contributo che è fortemente condizionato non solo dal 'background' genetico ma anche da altre importanti variabili, tra cui il periodo temporale durante il quale lo stress agisce. Infatti, è ben noto che l'esposizione ad eventi traumatici può avere un effetto diverso sulla funzionalità cerebrale a seconda di quando si viene 'esposti' a tali eventi. Ciò è chiaramente correlato alla maturazione dei circuiti neuronali e dei meccanismi biologici che partecipano alla risposta allo stress e che possono servire a sviluppare strategie di 'coping' adeguate. Per questo motivo, si ritiene che l'esposizione ad eventi traumatici durante le prime fasi di vita, dalla vita intrauterina fino ad arrivare all'adolescenza, rappresentino uno degli elementi di suscettibilità più rilevanti per i disturbi dell'umore.⁵

Un'ulteriore complessità è rappresentata dal fatto che tali meccanismi "eziologici" non necessariamente producono un fenotipo patologico, ma potrebbero rappresentare una condizione predisponente a sviluppare un DDM se riesposti a esperienze traumatiche 'precipitanti', ovvero in grado di determinare la comparsa della patologia conclamata.^{6,7}

È lecito ipotizzare che la combinazione tra diversi elementi di suscettibilità (esposizione a stress o traumi in diventi momenti della vita, predisposizione genetica, differenze di genere) potrebbe determinare caratteristiche peculiari, con la presenza di specifici quadri sintomatologici o dimensioni patologiche della malattia.

Una serie di studi epidemiologici ha chiaramente dimostrato come l'esposizione ad esperienze traumatiche, durante la gestazione o nelle prime fasi di vita postnatale, possa determinare alterazioni in diverse strutture cerebrali, con riduzione volumetrica della corteccia cerebrale ed un allargamento dell'amigdala. Tali alterazioni si assocerebbero alla presenza di specifici sintomi della depressione, ma che sono anche riscontrabili in altre patologie psichiatriche. A questo riguardo è di grande interesse e rilevanza clinica la possibilità di associare specifiche forme di traumi in particolari momenti della vita con le conseguenze neuropatologiche al fine di identificare i possibili substrati molecolari e cellulari delle disfunzioni osservate nel paziente depresso. Dal punto di vista traslazionale, la caratterizzazione di questi meccanismi potrebbe permettere l'identificazione di soggetti a rischio con la possibilità di adottare o sviluppare strategie in grado di prevenire, o quantomeno di modificare, il decorso patologico.

Infine, la caratterizzazione dei meccanismi e dei circuiti che associano l'esposizione ad eventi avversi con il fenotipo clinico potrebbe avere significative implicazioni per quanto riguarda la risposta ai trattamenti farmacologici, con la possibilità di sviluppare strategie terapeutiche mirate a modulare in modo più specifico e preciso quei sistemi causalmente collegati con la manifestazione di un determinato fenotipo clinico.

LE BASI BIOLOGICHE DEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

Monoamine

L'ipotesi monoaminergica suggerisce che la depressione sia la conseguenza di un ridotto funzionamento delle trasmissioni serotoninergica, noradrenergica e, in misura minore, dopaminergica. Tale ipotesi si è sviluppata sulla base di una serie di osservazioni sperimentali e cliniche. Innanzitutto, la reserpina, un farmaco utilizzato per trattare l'ipertensione, che agisce riducendo la disponibilità sinaptica di diverse monoamine, induceva uno stato depressivo. Tale osservazione è stata rafforzata dall'evidenza che le prime classi di farmaci efficaci nel trattamento della depressione (ad esempio, gli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle monoaminoossidasi) sono in grado di potenziare la trasmissione monoaminergica, soprattutto noradrenergica e serotoninergica. Questa ipotesi ha mantenuto una certa validità in considerazione del fatto, come vedremo nei capitoli successivi, che diverse classi di farmaci antidepressivi agiscono attraverso un potenziamento e/o una modulazione delle monoamine, a partire dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) che sono la classe di farmaci maggiormente utilizzati nel trattamento della depressione maggiore. Inoltre, la ridotta funzionalità dei sistemi monoaminergici è in linea con il ruolo che tali neurotrasmettitori hanno nella regolazione di specifici domini patologici del DDM, tra cui tono dell'umore, ansia, motivazione, attenzione, ideazione suicidaria.

L'ipotesi monoaminergica ha tuttavia sempre evidenziato una serie di lacune, prima tra tutte il fatto che l'aumento dei livelli sinaptici di serotonina e noradrenalina poteva considerarsi un evento iniziale dell'azione antidepressiva, ma non era in grado di spiegare l'efficacia terapeutica di questi farmaci che si manifestava dopo settimane dall'inizio della terapia. La discrepanza esistente tra gli effetti biochimici causati dai farmaci (osservabili in termini di minuti o al massimo di ore) e l'inizio dell'effetto terapeutico (osservabile dopo almeno due/tre settimane di terapia) ha fatto ipotizzare la presenza di specifici meccanismi adattativi che si debbano instaurare nel tempo al fine di determinare l'effetto antidepressivo. Inoltre, per quanto il meccanismo primario dei farmaci antidepressivi classici sia associato all'aumento dei livelli sinaptici di monoamine, non vi sono evidenze dirette che un'alterata funzionalità di tali sistemi sia alla base della depressione, come confermato da una recente revisione.⁸

Infine, bisogna considerare che non tutti i farmaci che facilitano la trasmissione serotoninergica e noradrenergica hanno azione antidepressiva (gli esempi più eclatanti sono costituiti dalla cocaina e da altre sostanze stimolanti) e che alcuni farmaci dotati di attività antidepressiva non inibiscono in maniera significativa il processo di ricaptazione delle monoamine.

Nonostante tutti questi dubbi sull'ipotesi monoaminergica della depressione, bisogna riconoscere la sua fondamentale importanza storica in quanto, sebbene proposta più di cinquant'anni fa, ha costituito la base per iniziare la comprensione della biologia di questa patologia. Ai giorni nostri, appare quindi riduttivo parlare di depressione maggiore come di un disturbo associato al malfunzionamento di uno specifico sistema neurotrasmettitoriale, ma, come discuteremo successivamente, è più corretto riferirsi ad un malfunzionamento di circuiti cerebrali che controllano specifiche funzioni alterate nel paziente depresso. Per quanto la modulazione dei sistemi monoaminergici resta di grande rilevanza clinica, si è sviluppato un nuovo interesse al fine di regolare, o meglio modulare, la funzione di specifici circuiti anche attraverso un'azione più mirata su specifici sottotipi recettoriali di serotonina e noradrenalina.

Inoltre, molti recettori serotoninergici sono localizzati su neuroni GABAergici e/o glutammatergici e la loro attivazione può modificare la funzionalità di tali neurotrasmettitori. Farmaci antidepressivi di più recente acquisizione associano alla capacità di bloccare il trasportatore della sero-

tonina anche un'attività selettiva di agonismo e/o di antagonismo per specifici sottotipi recettoriali della serotonina. Attraverso questo meccanismo tali farmaci potrebbero regolare più efficacemente l'attività dei neuroni GABAergici e/o glutamatergici ed il loro bilanciamento funzionale.⁹

GABA e glutammato

Per quanto l'ipotesi aminergica della depressione, mantenga la sua importanza, una serie di osservazioni sperimentali e cliniche ha determinato una revisione di tale "ipotesi" al fine di considerare numerose evidenze che concentrano l'attenzione sui deficit di plasticità neuronale e sul malfunzionamento di specifici circuiti cerebrali.^{10,11} In questo contesto si è osservato un crescente interesse per il ruolo di GABA e glutammato, che rappresentano i principali neurotrasmettitori inibitorio ed eccitatorio del sistema nervoso centrale. Il ruolo di questi sistemi nell'eziologia e soprattutto, nella manifestazione dei disturbi depressivi è stato caratterizzato in grande dettaglio negli ultimi anni. È possibile affermare che la depressione, o alcuni aspetti della malattia, possa essere associata a un malfunzionamento e ad uno sbilanciamento tra sistemi inibitorio ed eccitatorio.

Un terzo di tutte le sinapsi del sistema nervoso centrale sono associate alla trasmissione GABAergica, a denotare il ruolo fondamentale di questo sistema non solo nel modulare l'eccitabilità neuronale, ma anche il funzionamento dei circuiti alterati nella patologia depressiva. Inoltre, una serie di evidenze, sia sperimentali che cliniche, ha chiaramente dimostrato come in pazienti depressi si osserva un deficit nell'espressione e nella funzionalità di alcuni tipi di neuroni GABAergici, come per esempio quelli somatostatina o parvalbumina positivi.^{11, 12} Un'alterazione simile si osserva anche dopo esposizione a stress, una condizione che riproduce alcuni aspetti della patologia depressiva. Un deficit della trasmissione GABAergica a livello della corteccia prefrontale potrebbe determinare un alterato controllo dell'eccitabilità dei neuroni glutamatergici con il conseguente squilibrio tra questi due neurotrasmettitori.

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel cervello dei mammiferi e svolge un ruolo centrale nei processi di memoria e plasticità sinaptica, nonché nella regolazione delle emozioni attraverso la modulazione di recettori, sia di tipo ionotropo (N-metil-D-aspartato, NMDA; alfa-ammino-3-idrossi-5-metil-4-acido isossazolopropionico, AMPA e kainato), che di tipo metabotropo, ovvero accoppiati a proteine G (mGluR 1-8).

Una serie di evidenze suggerisce l'importante ruolo del glutammato nell'eziologia della depressione e nella risposta al trattamento.¹³ A titolo di esempio, è stato ipotizzato che un'alterata neurotrasmissione eccitatoria nella corteccia del cingolo ventrale possa tradursi in un'ipoattività funzionale dei sistemi monoaminergici ascendenti (serotoninergico, noradrenergico e dopaminergico) che contribuiscono alla manifestazione di disturbi affettivi e dei sintomi cognitivi nel DDM.¹⁴ In particolare, sono state riscontrate aumentate concentrazioni di glutammato e glutamina nella corteccia occipitale di pazienti con DDM, mentre una diminuzione degli stessi neurotrasmettitori è stata rilevata nelle regioni prefrontali.¹⁵ Un anomalo ciclo glutammato/glutamina/GABA è stato dimostrato nei pazienti con depressione resistente al trattamento,¹⁶ dove sono stati osservati rapporti glutamina/glutammato:GABA elevati nella corteccia occipitale, suggerendo così una compromissione del ciclo neuronale-gliale glutammato-glutamina con conseguente eccessivo accumulo di glutammato extracellulare e diminuzione del rilascio di glutammato, a cui si associa una riduzione del GABA corticale.^{16, 17} Inoltre, significativi cambiamenti dell'espressione dei recettori del glutammato sono stati dimostrati in studi post-mortem umani.¹⁸ La funzione glutamatergica alterata può contribuire alla ridotta neuroplasticità e alle alterazioni strutturali che sono state riportate nel cervello di soggetti depressi e negli animali esposti a stress cronico, un elemento importante per la vulnerabilità al DDM.

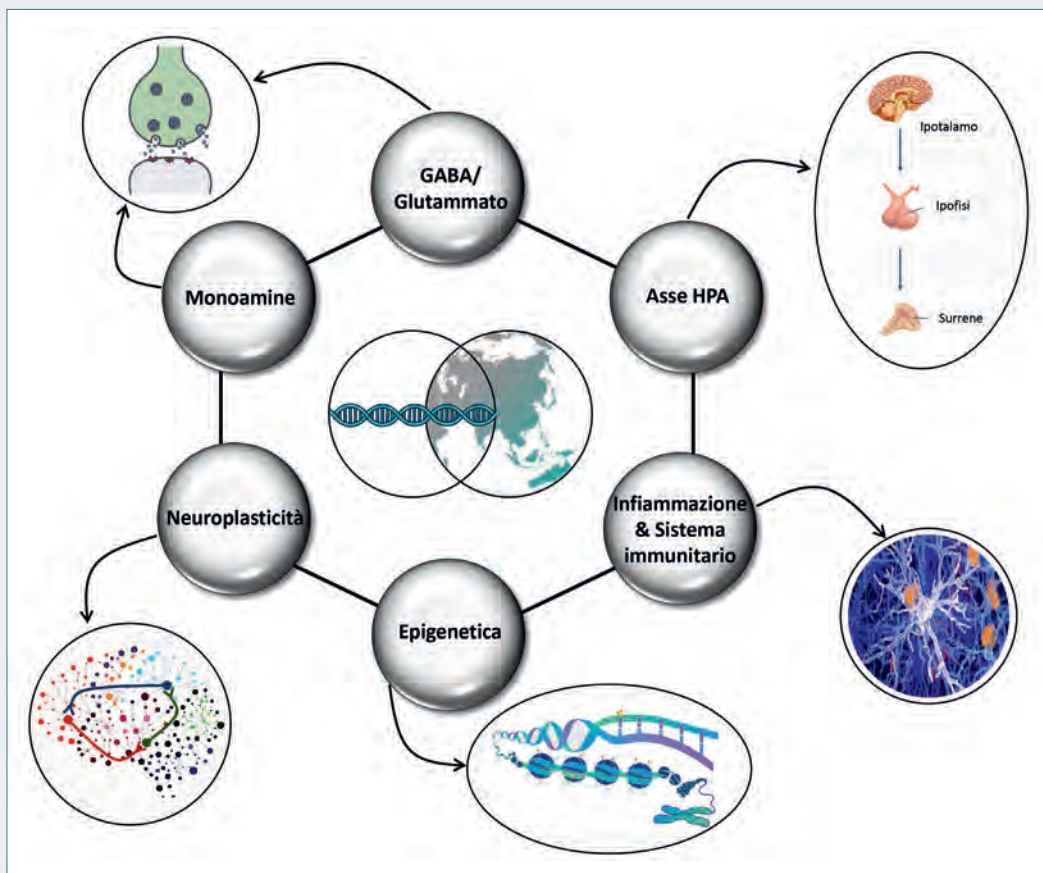


Figura 1.1 Rappresentazione schematica dei fattori con un comprovato ruolo nell'eziologia e manifestazione del disturbo depressivo maggiore. La patologia che origina da una complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali è associata e caratterizzata da alterazioni a carico di diversi mediatori, a partire dalla componente neurotrasmettitoriale-sinaptica per arrivare alle disfunzioni nei meccanismi di plasticità neuronale. Esiste inoltre un importante cross-talk tra questi mediatori che insieme contribuiscono in modo significativo ai diversi domini patologici del disturbo depressivo.

Infine, per quanto una serie di evidenze sperimentali abbia dimostrato che il trattamento cronico con antidepressivi “monoaminergici” possa modificare la funzionalità del sistema glutammatergico, l'evidenza che ha rappresentato un elemento di svolta ‘epocale’ è stata la dimostrazione che la ketamina, un antagonista del recettore NMDA del glutammato, non solo fosse efficace per la depressione resistente al trattamento, ma che tale azione era rapida, a differenza dei farmaci con meccanismo aminergico.^{19, 20} Si ritiene che, bloccando i recettori NMDA sugli interneuroni GABAergici, la ketamina provochi un rapido, ma transitorio, aumento del glutammato extracellulare nella corteccia prefrontale.²¹ Questo processo sembra coinvolgere il rilascio spontaneo di glutammato, piuttosto che il tipico rilascio sinaptico di glutammato evocato. Inoltre, tale meccanismo rafforza l'idea che uno sbilanciamento funzionale tra sistema glutammatergico e GABAergico possa rappresentare un elemento chiave nel DDM (**Figura 1.1**).

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Per quanto un adeguata reazione dell'organismo alle minacce 'acute' rappresenti un meccanismo chiave nei processi di adattamento all'ambiente in diversi momenti della vita, la cronicità di tali eventi e l'incapacità di rispondere adeguatamente alle 'sollecitazioni' ambientali rappresenta un evento chiave per lo sviluppo di psicopatologie, come il DDM.

A tale riguardo, il sistema nervoso periferico e l'asse ipotalamo ipofisi surrene (HPA) giocano un ruolo chiave nell'orchestrare la risposta dell'organismo alle minacce provenienti dall'ambiente. L'ipotalamo secreta l'ormone rilasciante la corticotropina che attraverso l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), prodotto a livelli ipofisario, determina la produzione e liberazione di cortisolo da parte della corticale del surrene. Analogamente l'attivazione del sistema simpatico produce effetti generalizzati in diversi organi al fine di determinare quella che viene considerata la risposta di combattimento o fuga (**Figura 1.1**).

Il confine tra allostasi e carico allostatico, ovvero i limiti legati ad un accumulo progressivo del carico di stress, dipende fortemente dalla capacità individuale dell'organismo nel rispondere ed adattarsi a fattori stressanti e/o ad avversità ambientali. Gli studi condotti negli ultimi anni hanno posto l'attenzione su due aspetti importanti: da un lato la caratterizzazione degli elementi che contribuiscono alla suscettibilità allo stress e, dall'altro, l'identificazione di quei meccanismi che possono determinare la resilienza, e quindi la capacità di adattarsi a condizioni ambientali sfavorevoli.

Come detto precedentemente, l'esposizione a stress rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi depressivi. È noto che eventi stressanti attivano l'asse HPA con aumentato rilascio di glucocorticoidi dalla corteccia surrenale²² che attivano prontamente i loro recettori (recettori dei glucocorticoidi, GR), sia a livello periferico che centrale, determinando complesse risposte in diversi tipi di cellule. Sebbene fisiologicamente il legame dei corticosteroidi con i propri recettori determini l'attivazione di un feedback negativo sull'asse HPA, è stato ipotizzato che tale meccanismo non funzioni in modo opportuno a seguito dell'esposizione ad uno stress prolungato, un meccanismo denominato resistenza ai glucocorticoidi.²² Secondo questa idea, la disfunzione del GR può generare un ridotto feedback negativo con conseguente iperattività dell'asse HPA ed aumento dei livelli di cortisolo, una situazione particolarmente evidente nei pazienti con depressione resistente al trattamento farmacologico.²²⁻²⁴

Dal punto di vista cellulare, il cortisolo e gli ormoni glucocorticoidi in generale producono effetti complessi attraverso meccanismi trascrizionali e non trascrizionali, anche attraverso una stretta comunicazione con diversi sistemi neurotrasmettitoriali. Infatti, l'azione degli ormoni glucocorticoidi rilasciati dal surrene, per es. in condizioni di stress, dipende strettamente dall'attività combinata con altri mediatori, come noradrenalina e glutammato, con un effetto dose dipendente secondo una curva a U invertita. Infatti, bassi livelli di glucocorticoidi possono avere un'azione potenziante sulla trasmissione e funzionalità sinaptica, con un effetto facilitatorio per i meccanismi di memoria e plasticità. Al contrario, l'esposizione ad elevati livelli di glucocorticoidi o per tempi protratti (stress cronico) possono innescare meccanismi di tossicità neuronale, sia potenziando gli effetti del glutammato, come pure riducendo i meccanismi di plasticità neuronale ed il trofismo cellulare, con un significativo danno o atrofia neuronale.²⁵ A conferma di questo, diversi studi hanno chiaramente dimostrato che l'esposizione a stress cronico determina alterazioni in diverse strutture cerebrali, quali ippocampo e corteccia prefrontale²⁶ e che, come discusso in seguito, simili alterazioni sono state osservate in pazienti con MDD con una storia di resistenza al trattamento.²⁷ Sulla base di queste evidenze, si ritiene che la capacità di modulare le alterazioni dell'asse HPA e della funzionalità del recettore dei glucocorticoidi possa rappresentare un aspetto importante per la risposta clinica ai farmaci antidepressivi.²³

Inflammatione e sistema immunitario

Negli ultimi due decenni diversi studi hanno dimostrato che anche l'inflammatione e le alterazioni del sistema immunitario hanno un ruolo importante nella fisiopatologia della depressione maggiore e possono quindi rappresentare un meccanismo rilevante per la risposta al trattamento farmacologico.^{23, 28, 29} Un'alterata attivazione del sistema immunitario e il conseguente stato di "inflammatione periferica e centrale" sembrano essere strettamente correlati alle disfunzioni dell'asse HPA osservate nei pazienti depressi, a suggerire che esiste uno stretto legame tra diversi mediatori rilevanti per l'eziologia e la manifestazione clinica del disturbo depressivo²³ (**Figura 1.1**).

Come evidenziato da studi meta-analitici, i pazienti depressi mostrano livelli più elevati di alcune citochine pro-infiammatorie, come interleuchina-1 (IL-1), interleuchina-6 (IL-6), e fattore di necrosi tumorale- α (TNF α),^{28, 30} nonché un aumento delle proteine di fase acuta, come la proteina C reattiva.^{31, 32} Nei pazienti con DDM è stato anche riscontrato un incremento dei marcatori di attivazione della microglia, misurati dal legame della proteina traslocatrice (TSPO) attraverso analisi con la tomografia a emissione di positroni, in particolare nelle regioni cerebrali corticolimbiche.³³ Inoltre, è stata dimostrata una correlazione positiva tra la gravità dei sintomi della depressione e l'aumento dello stato infiammatorio.^{34, 35}

Questi dati suggeriscono che l'inflammatione potrebbe contribuire allo sviluppo della patologia depressiva. A tal proposito, l'esposizione ad esperienze avverse in diversi momenti della vita è associata a livelli elevati di IL-6, IL-1 β , TNF- α e/o proteina C-reattiva e ad un aumentato rischio di sviluppare depressione, ansia e altre condizioni psichiatriche.³⁶ Le evidenze cliniche sono supportate da numerosi studi preclinici che hanno dimostrato che la somministrazione di sostanze che aumentano i livelli di citochine (lipopolisaccaride, LPS) produce alterazioni comportamentali di tipo depressivo.³⁷⁻⁴⁰ Analogamente, l'esposizione a stress cronico determina un aumento delle citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , TNF- α) e ad una diminuzione delle citochine antinfiammatorie (IL-10, IL-4 e TGF- β 1) in diverse regioni del cervello, ed è associato ad un'attivazione della microglia.^{41, 42}

Le citochine pro-infiammatorie possono interferire con molti dei meccanismi fisiopatologici della depressione.³⁵ Ad esempio, IFN-g e TNF- α aumentano l'espressione di indoleamina 2,3-diossigenasi, l'enzima che metabolizza il triptofano, con una riduzione dei livelli di serotonina, ed un'aumentata produzione delle neurotossine 3-idrossichinurenina e acido chinolinico che, attivando il recettore NMDA, contribuiscono alla fisiopatologia del DDM.³⁸ Le citochine infiammatorie influenzano fortemente il metabolismo del glutammato negli astrociti e nella microglia a suggerire un forte legame neurobiologico tra la depressione indotta dall'inflammatione e la disfunzione del sistema glutammatergico.⁴³ È stato inoltre ipotizzato che l'attivazione del sistema immunitario e la neuroinflammatione possano determinare un deficit della via dopaminergica mesolimbica contribuendo all'insorgenza di diversi sintomi tipici del DDM, quali anedonia, perdita di motivazione, affaticamento, ritardo psicomotorio e deficit cognitivi.^{44, 45}

È interessante notare che esistono evidenze che i farmaci antidepressivi possono normalizzare i livelli elevati di IL-1 β , IL-6 e TNF- α nei pazienti depressi e che le riduzioni dei livelli di citochine sono associate al miglioramento dei sintomi depressivi dopo il trattamento farmacologico.³⁴ Considerando l'eterogeneità del DDM, è lecito ipotizzare che l'aumento dei processi infiammatori possa caratterizzare soltanto un sottogruppo di pazienti con uno specifico immunofenotipo che potrebbero pertanto beneficiare di trattamenti volti a mitigare lo stato infiammatorio.

Tuttavia, resta da chiarire in che misura i substrati neuroinflammatori dipendano da meccanismi 'centrali', come ad esempio l'attivazione delle cellule microgliali, o da citochine 'periferiche' che attraversano la barriera ematoencefalica, e quale possa essere il contributo di alterazioni del microbiota intestinale in tali eventi.

La neuroinfiammazione è anche associata a una ridotta risposta al trattamento con SSRI.³⁵ Diversi studi hanno dimostrato la capacità di farmaci antidepressivi nel produrre effetti immuno-regolatori, riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie “periferiche” e stimolando la sintesi di citochine antinfiammatorie come IL-10 e TGF- β 1 nei pazienti depressi.⁴⁶

Inoltre, i parametri immunitari possono predire la risposta al trattamento nei pazienti con DDM. Infatti, i pazienti depressi che non rispondono efficacemente al trattamento antidepressivo mostrano aumenti significativi di diversi marcatori immunologici pro-infiammatori,⁴⁷ ad indicare come il DDM associato ad una condizione infiammatoria possa identificare un sottotipo di disturbo diversamente sensibile alla terapia farmacologica.

Meccanismi epigenetici

I processi epigenetici sono meccanismi importanti per i cambiamenti della funzionalità e responsività cerebrale come conseguenza dell’esperienza e sono considerati elementi chiave per il mantenimento “a lungo termine” degli effetti prodotti dall’esposizione ad eventi avversi, in particolare durante le prime fasi della vita, che potrebbero riprogrammare l’epigenoma e, essendo incorporati nelle cellule germinali, essere trasmessi alla progenie.⁴⁸⁻⁵⁰ Tali alterazioni possono rappresentare un meccanismo chiave per preservare la “memoria” delle prime avversità, creando un substrato di vulnerabilità per l’insorgenza della patologia depressiva in momenti successivi della vita.^{51, 52}

La caratterizzazione dei meccanismi epigenetici fornisce pertanto nuove possibilità per associare un determinato genotipo con uno specifico fenotipo patologico (**Figura 1.1**).

Molti studi hanno dimostrato la presenza di significative e diffuse alterazioni epigenetiche nel DDM, con alterazioni dei livelli dell’istone deacetilasi (HDAC), del grado di metilazione genica e dei livelli di espressione di microRNA. Ad esempio, è stato dimostrato che nel cervello umano il promotore del gene codificante per i recettori dei glucocorticoidi è ipermetilato nei soggetti che hanno subito abusi durante l’infanzia,⁵³ un dato che è stato validato attraverso un modello di ratto caratterizzato da ridotta cura materna.⁵⁴ Tale effetto determina una diminuita trascrizione ed espressione di GR, un meccanismo che potrebbe contribuire al ridotto funzionamento del feedback negativo che controlla l’attività della asse HPA, con un malfunzionamento della responsività allo stress.⁵⁵ Analogamente, è stato dimostrato come l’alterata regolazione genetica ed epigenetica di FKBP5, un elemento coinvolto nella regolazione dell’asse endocrino dello stress, possa contribuire al rischio di malattia sulla base di studi clinici e preclinici che suggeriscono il ruolo di FKBP5 come ‘hub’ molecolare sensibile allo stress ed in grado di modulare diverse vie cellulari.⁵⁶ I recenti studi a livello dell’intero genoma (epigenoma) mirano a caratterizzare profili di ‘alterazioni’ associate al fenotipo depressivo.^{57, 58}

La presenza di significative alterazioni epigenetiche può influenzare la risposta al trattamento farmacologico che, per poter essere efficace, dovrebbe modificare tali substrati. In linea con questa possibilità, alcune evidenze cliniche suggeriscono che l’espressione di HDAC2 e HDAC5 è aumentata nei leucociti dei pazienti durante la fase depressiva, ma non in fase di remissione.⁵⁹ Su queste basi, è possibile ipotizzare che i pazienti caratterizzati da tali anomalie possano richiedere interventi farmacologici in grado di “agire” a livello epigenetico al fine di ottenere un significativo miglioramento clinico. I meccanismi epigenetici possono anche predire la risposta alla terapia antidepressiva. A tal riguardo, alcuni farmaci efficaci nel trattamento della depressione resistente possono agire a livello epigenetico.⁶⁰⁻⁶² Un esempio è rappresentato dall’acido valproico, uno stabilizzatore dell’umore che inibisce la HDAC di tipo I.^{63, 64} Questa possibilità è stata validata attraverso studi preclinici in cui diversi modulatori epigenetici si sono dimostrati efficaci nel migliorare il fenotipo patologico.⁶⁵ Inoltre, è interessante notare che prodotti naturali, come la S-adenosilme-