

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4613

Efecto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los linfocitos de pacientes con depresión

Castillo Reyes Alison Doménica

alisreyes34@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9757-5681>

Aucanshala Pilatuña Carolina Monserrath

carolinaaucanshala2016@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5690-1655>

Cáceres Llerena Joseph Alexander

jcaceres3950@outlook.com

<https://orcid.org/0000-0003-3218-5946>

Ayala Baño Jessica Priscila

jessii_12031@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2295-4281>

Bonilla Fernández Solange Aracely

solshi988@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3614-0382>

Campos Villegas José David

david94.dc28@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3928-0447>

Castillo Trujillo Scarleth Nayeli

scarlethcastillo02@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8874-0932>

Aguilar Ochoa María de los Ángeles

angeles.eduarda@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5357-0109>

Universidad Técnica de Ambato

Ambato – Ecuador

Correspondencia: ciro. alisreyes34@gmail.com

Artículo recibido 26 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 26 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Castillo Reyes , A. D., Aucanshala Pilatuña , C. M., Cáceres Llerena , J. A., Ayala Baño , J. P., Bonilla Fernández , S. A., Campos Villegas , J. D., Castillo Trujillo , S. N., & Aguilar Ochoa , M. de los Ángeles. (2023). Efecto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los linfocitos de pacientes con depresión. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 2637-2655. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4613

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.

ISSN 2707-2207/ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero, 2023, Volumen 7, Número 1 p 2637

RESUMEN

La depresión es el trastorno mental más frecuente a nivel mundial cuya patología es compleja por los factores psicológicos y fisiopatológicos que conlleva. El tratamiento farmacológico es fundamental, no obstante, presenta altos porcentajes de resistencia ante lo cual varias investigaciones han identificado que las alteraciones del sistema inmune juegan un papel decisivo. Es por ello que el objetivo de este artículo es revisar la bibliografía actual sobre los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), primera línea de manejo farmacológico, sobre las alteraciones del sistema inmune en pacientes con depresión. Es evidente la alteración de los linfocitos y citoquinas en la fisiopatología de la depresión y frente a los ISRS. Sin embargo, se requieren amplias investigaciones para establecer los patrones inmunes normales y su afectación frente a estos factores. Esto permitirá generar nuevas metas farmacológicas que disminuyan la resistencia, cronicidad y recurrencia de la depresión.

Palabras clave: depresión; sistema inmune; isrs; citoquinas; linfocitos.

Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on lymphocytes of patients with depression

ABSTRACT

Depression is the most frequent mental disorder worldwide whose pathology is complex due to the psychological and pathophysiological factors that it involves. Pharmacological treatment is essential, nevertheless, it presents high percentages of resistance to which several investigations have identified that alterations in the immune system play a decisive role. For this reason, the objective of this article is to review the current bibliography on the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), the first line of pharmacological management, on changes in the immune system in patients with depression. The alteration of lymphocytes and cytokines in the pathophysiology of depression and against SSRIs is evident. However, extensive research is required to establish normal immune patterns and their affectation against these factors. This will allow the generation of new pharmacological targets that reduce the resistance, chronicity and recurrence of depression.

Keywords: *depression; immune system; SSRIs; cytokines; lymphocytes.*

INTRODUCCIÓN

La depresión es la principal causa de incapacidad a nivel mundial (Tubbs et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Es una patología compleja con variaciones en su forma de presentación, duración y síntomas. Se considera el trastorno mental más frecuente y no distingue edad, sexo, etnia ni clase social. Presenta altas tasas de riesgo de suicidio, hasta el 15 %, y supone grandes pérdidas de productividad (Vilela Manyari et al., 2017).

Las altas tasas de cronicidad y recurrencia de esta enfermedad hacen del tratamiento farmacológico un punto clave en el manejo. Los antidepresivos, en especial, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son la primera línea de manejo por su eficacia y seguridad. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes cuya respuesta al tratamiento es parcial o nula. Varias investigaciones han determinado que la falta de respuesta depende en gran medida al rol del sistema inmune en la fisiopatología de la enfermedad (Beurel et al., 2020; Jia et al., 2021; Lima-Ojeda et al., 2018; Troubat et al., 2021).

La fisiopatología de la depresión tiene múltiples ejes, se han presentado teorías biológicas y psicológicas, no obstante, con los recientes estudios, es indudable la activación de los mecanismos inmunológicos y su importancia en el tratamiento farmacológico (Bernaras et al., 2019). El objetivo de esta revisión es establecer la evidencia actual sobre los mecanismos a través de los cuales los ISRS ejercen su acción en los cambios inmunológicos que presentan los pacientes con depresión. Es así como, la mayoría de investigaciones confirman sus efectos inmunosupresores en dos ejes: disminución de la proliferación de linfocitos y de la secreción de citoquinas en donde los efectos de la serotonina a concentraciones fisiológicas y suprafisiológicas juega un papel fundamental (Fazzino et al., 2009; Gobin et al., 2014; Taler et al., 2007).

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con artículos disponibles en la base de datos de Pubmed, Google Scholar, Clinical Key, Scopus. Se tomaron en cuenta los artículos relacionados con la fisiopatología de la depresión en relación al sistema inmunitario, así como, el efecto de los antidepresivos tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los linfocitos y citoquinas. Por la relevancia de algunos artículos para la redacción de este escrito no se tomó en cuenta la fecha de publicación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde 1981 varios investigadores en el campo de la psiconeuroinmunología descubrieron que la depresión y los eventos estresantes pueden modificar el sistema inmune hacia la inmunodepresión, alteración atribuida a la disminución de la cantidad de linfocitos T *helper* y de la actividad de los linfocitos *natural killer* (NK). Se realizaron varias réplicas de los estudios, no obstante, los hallazgos contrarios y neutrales no permitieron obtener resultados concluyentes. Sin embargo, los estudios de las últimas décadas han permitido descubrir los cambios del sistema inmune en paciente con depresión y la fisiología de neuroinmunológica empieza a abrir muchas puertas a nuevas opciones terapéuticas (Maes, 1995).

Sistema inmune innato y depresión

Actualmente, se sabe con seguridad que los pacientes con depresión presentan niveles elevados de monocitos, granulocitos, citoquinas proinflamatorias y sus receptores, proteínas de fase aguda, entre otros, los cuales son evidencia de la activación del sistema inmune periférico. De estos exponentes del sistema inmune innato, los monocitos han sido relacionados con los cambios de comportamiento característicos de los trastornos depresivos y cuya neutralización reduce los mismo, hallazgos presentados por Engler et al, 2004 y Zheng et al, 2016, respectivamente (Engler et al., 2004a; Zheng et al., 2016a). Los monocitos mantienen en el tiempo los comportamientos depresivos mediante la secreción de citoquinas inflamatorias que permite su movilización e ingreso hacia la vasculatura y parénquima cerebral, desencadenando una reacción inflamatoria en el sistema nervioso central donde son reclutados por la microglía y empiezan a producir interleucina 1β (IL- 1β) que desencadena la angiogénesis mediante la secreción de IL-1R1 (Engler et al., 2004b; McKim et al., 2018a, 2018b; Medina-Rodriguez et al., 2018; Wohleb et al., 2013a, 2013b; Zheng et al., 2016b).

Astrocitos y microglía

Se caracteriza por pérdida e hipotrofia de astrocitos a nivel de la zona frontolímbica (Miguel-Hidalgo et al., 2010a). Este hallazgo es relacionado con los trastornos depresivos puesto que la eliminación de estas células de la corteza prefrontal en ratones es suficiente para inducir comportamientos tipo depresivos (Banar & Duman, 2008a). La acción celular de los antidepresivos compensa la función de los astrocitos y elimina los síntomas

(Banasr & Duman, 2008b; Czéh et al., 2006a, 2006b; Manji et al., 2003a, 2003b; Medina-Rodriguez et al., 2018; Miguel-Hidalgo et al., 2010b).

La fisiopatología de la relación entre los astrocitos y la depresión es explicada por la función que estos ejercen en la captación de glutamato sináptico y producción de factores de crecimiento, su falta condiciona el daño neuronal (Medina-Rodriguez et al., 2018; Sofroniew & Vinters, 2010a, 2010b).

Los fenómenos anteriormente descritos crean un ambiente inflamatorio que activa la microglía lo cual se evidencia en la expresión de marcadores de superficie como el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, CD86 y CD54 y la secreción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) (Beurel et al., 2020; Chabry et al., 2015a, 2015b; Medina-Rodriguez et al., 2018). Estas citoquinas son liberadas al espacio extracelular del tejido cerebral esparciendo la señal inflamatoria y disminuye el número de microglía (Frühbeis et al., 2013; Medina-Rodriguez et al., 2018).

Otra de las funciones importantes de la microglía es la fagocitosis sináptica y, por tanto, la modulación de los circuitos neuronales, eventos desencadenados como respuesta a estímulos, entre ellos, los comportamientos depresivos y de estrés..(Miyamoto et al., 2013) Una respuesta mantenida de la microglía a estos estímulos a largo plazo conduce al agotamiento de los circuitos monoaminérgicos y glutamatérgicos. Por otro lado, la respuesta neurológica al estrés está direccionada por el hipocampo, zona rica en microglía y cuyas funciones se ven afectadas, entre ellas, la neuroplasticidad, homeostasis neuronal y neurotransmisión. Esto forma un círculo vicioso que lo vuelve susceptible a los comportamientos depresivos (Medina-Rodriguez et al., 2018).

Sistema inmune adaptativo y depresión

Los pacientes con depresión muestran alteraciones a la baja del número de linfocitos T circulantes y B reguladores. Además, los linfocitos T presentan un fenotipo inmunosuprimido que se evidencia en su reducida capacidad de activación frente a estímulos, lo cual se encuentra mediado por IL-2R (Ahmetpahic et al., 2018; Beurel et al., 2020; Medina-Rodriguez et al., 2018).

Los linfocitos T CD4 se encuentran en aumento, al contrario de los CD8. La función de ambos se encuentra alterada en pacientes con depresión, incluyendo su diferenciación en los subconjuntos de células efectoras: Th1 (aumento), Th2 (aumento), Th17

(aumento) y células Treg (disminución) que se ve ampliamente influenciada por el aumento o disminución de las citoquinas durante el trastorno depresivo. Las alteraciones de los linfocitos han sido comprobadas en varios estudios en ratones, no obstante, la mayor muestra de su intervención es la restauración del equilibrio de Th1/Th2 de los tratamientos antidepresivos mediado por el aumento de los niveles de las células Treg *Himmerich et al., 2010* (Himmerich* & Rink et al., 2010). Es evidente el rol que desempeñan estas células en el desarrollo y mantenimiento de la depresión, lo cual se explica por su función neuroprotectora en el cerebro, así como, su contribución al comportamiento afectivo normal *Herkenham y Kigar, 2017* (Herkenham & Kigar, 2017; Kim et al., 2022; Medina-Rodriguez et al., 2018)

Citoquinas y depresión

Las citoquinas juegan un papel fundamental en la activación de las reacciones inmunes innatas y adaptativas, por lo que se espera su alteración conjunta en pacientes con depresión. Existen varios estudios sobre las alteraciones de diferentes citoquinas, no obstante, la mayoría coincide en el aumento de TNF α , IL-6 e IL-1 β , citoquinas proinflamatorias, en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR) *Kohler et al., 2017* (Beurel et al., 2020; Köhler et al., 2017). Así como la elevación de citoquinas antiinflamatorias IL-2, IL-4, IL-10, factor de crecimiento transformante β (TGF β) *Fazzino et al., 2009* *Hernández et al., 2008*. (Fazzino et al., 2009; Hernández et al., 2008) Además, la proteína C reactiva, marcador de inflamación a nivel periférico se encuentra elevado y se relaciona con la gravedad de los síntomas depresivos *Felger et al., 2018* (Felger et al., 2020). De igual manera, otros estudios encontraron aumento de estas citoquinas y reactores de inflamación en tejidos cerebral lo que ha llevado a muchos autores a sugerir la relación bidireccional entre la depresión e inflamación, es decir, la inflamación es causa y/o consecuencia de la depresión *Dantzer, 2009*. *Baune et al. (2012)* (Baune et al., 2012; Dantzer, 2009) encontró que la elevación de las citosinas precedió la sintomatología depresiva en paciente geriátricos. *Khandaker et. al (2014)* y *Gimeno et al. (2009)* (Gimeno et al., 2009; Khandaker et al., 2014) en sus estudios encontraron una asociación similar. Por otro lado, *Capuron et al. (2005)* (Capuron et al., 2005) expone la relación entre IFN α en terapia de infusión con la aparición de síntomas depresivos dosis dependiente. Ciertamente, son muchas las patologías con evidencia de inflamación sistémica que muestran una relación marcada con el desarrollo de la depresión, entre ellos,

enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, enfermedades de las arterias coronarias, entre otros (Medina-Rodríguez et al., 2018).

ISRS en los linfocitos de pacientes con depresión

En relación con lo anteriormente expuesto sobre la relevancia del sistema inmune en la fisiopatología de la depresión, el tratamiento con antidepresivos regula la respuesta inmunológica mediante el equilibrio en la secreción de citoquinas y células inmunitarias. (Hannestad et al., 2011; Medina-Rodríguez et al., 2018)

Cada tipo de antidepresivo tiene diferentes efectos, no obstante, esta revisión recopila los hallazgos actuales de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el sistema inmune de pacientes con depresión. Los ISRS han mostrado una serie de efectos en el sistema inmunológico que, como bien menciona Gobin et al. (2014) se resumen en tres enunciados: reduce la proliferación de los linfocitos, altera la secreción de citoquinas e induce apoptosis (Gobin et al., 2014).

El primer enunciado fue comprobado por Taler et al. (2007) quienes determinaron el efecto antiproliferativo de los ISRS, paroxetina y sertralina, al evaluar la viabilidad de los linfocitos T in vitro mediante, el cual disminuyó al exponerse a estos antidepresivos. Además, ISRS disminuyó la expresión del factor de necrosis tumoral α de los linfocitos Th1. Los efectos inhibitorios fueron acompañados de alteraciones en la expresión génica. Las implicaciones clínicas de estos resultados aún son desconocidos (Taler et al., 2007).

De igual manera, Pellegrino y Bayer, 2000, encontraron que la administración de fluoxetina por corto tiempo disminuye la proliferación de linfocitos T inducidos por mitógenos (Frick et al., 2008; Pellegrino & Bayer, 2000). Hallazgos que coinciden con varios autores (Duerschmied et al., 2013; Fazzino et al., 2008) y contrastan con los de Frick et al, 2008, quienes afirman que el tratamiento con fluoxetina mejora la proliferación de linfocitos T in vitro (Frick et al., 2008).

Este doble efecto de la fluoxetina en la proliferación de los linfocitos T depende de la concentración del fármaco y el grado de activación de las células. Es decir, a concentraciones subóptimas de Concanavalina A mitogénica (ConA) aumentó la proliferación celular con concentraciones de 0,1-1 μ M de fluoxetina. Por el contrario, a concentraciones óptimas de ConA y fluoxetina inhibió la reactividad y proliferación celular (Frick et al., 2008). Estos hallazgos coinciden con los de Gobin et al., 2014, quienes atribuyen “el efecto inmunosupresor e inmunoestimulador de la fluoxetina a la

concentración de fármaco aplicado y el grado de activación de los linfocitos T in vitro” (Gobin et al., 2014). Lo mismo ocurre con otros ISRS disponibles como la paroxetina, sertralina, citalopram y fluvoxamina que parecen inducir este efecto antiproliferativo (Gobin et al., 2014; Taler et al., 2007).

Los mecanismos por los cuales los ISRS ejercen sus efectos antiproliferativos no son claros, no obstante, se creen intervienen la reducción de la secreción de FNT α , mediador de la inflamación producido por los linfocitos, y la baja de la expresión de ARNm. Estos efectos fueron encontrados en investigaciones con paroxetina y sertralina (Taler et al., 2007).

ISRS y serotonina en pacientes con depresión

Por otro lado, también se considera la participación de la serotonina, puesto que los ISRS inducen la expresión su transportador (5-HTT) en la superficie de los linfocitos para bloquear la captación de 5HT (Barkan et al., 2004; Fazzino et al., 2008, 2009; Taler et al., 2007). La elevación de 5HT ejerce un efecto antiproliferativo en los linfocito, esto ha sido comprobado por Pellegrino y Mayer, 2000, quienes al inhibir la síntesis de 5HT in vivo, demostraron que los ISRS no pudieron suprimir la proliferación de estas células (Gobin et al., 2014; Pellegrino & Bayer, 2000).

5HT también muestra efectos en la activación de los linfocitos T. Varios autores han demostrado que su inhibición da como resultado la activación celular (Aune et al., 1994; León-Ponte et al., 2007; O’Connell et al., 2006; Yin et al., 2006). Los receptores, 5HT-1A(Aune et al., 1994), 5HT-1B (León-Ponte et al., 2007; Yin et al., 2006) y 5HT-7 (León-Ponte et al., 2007), han sido involucrados en este proceso, en contraste otros autores sugieren que 5HTT, transportador de serotonina, tiene una mayor importancia en este proceso, puesto que la activación y viabilidad celular requiere niveles específicos de 5TH (Gobin et al., 2014).

Otros autores han encontrado evidencia de la intervención de cascadas apoptóticas como mecanismo de los ISRS para disminuir la viabilidad celular de los linfocitos. Estos hallazgos se evidencian en la fragmentación extensa del ADN, así como, el aumento de la expresión de Fas en la membrana, la reducción en la expresión de genes antiapoptóticos c-myc y bcl-2 y el inmunoagotamiento de Cdc6, proteína implicada en la iniciación de la replicación del ADN (Gobin et al., 2014; Taler et al., 2007; Xia et al., 1996).

ISRS y citoquinas de pacientes con depresión

En los pacientes con depresión las concentraciones de cortisol y serotonina genera un patrón de secreción de citoquinas antiinflamatorias. Hernández et al. en el 2013 encontraron que pacientes con esta patología presentaron niveles altos de IL-4, IL-10 e IL-13 antes del tratamiento en comparación a voluntarios sanos. Los autores indican que la expresión de estas citoquinas aumenta en los primeros momentos de estrés y que disminuye al volverse crónico debido a la activación del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal que induce la secreción de glucocorticoides que genera un estado de inmunodepresión (Hernandez et al., 2013).

El factor de necrosis tumoral α es una citoquina proinflamatoria secretada por linfocitos T y otras células inmunitarias. Sus niveles se encuentran aumentados puesto que la depresión se acompaña de un estado inflamatorio y, por tanto, predispone al aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias. Sin embargo, los ISRS inhiben la actividad inflamatoria, por tanto, disminuyen la secreción de TNF- α , del mismo modo que afecta la activación y proliferación de los linfocitos T (Hernández et al., 2008; Taler et al., 2007).

En esa misma línea, Hernández et al., 2008 demostraron que los ISRS disminuyeron la secreción de IL-10, IL-1 β e IFN- γ , lo cual altero la proliferación de los linfocitos T (Hannestad et al., 2011; Hernández et al., 2008). Varios autores refuerzan la idea de que estos cambios dependen de la dosis de fármaco administrado y grado de activación inmunológica, no obstante, el seguimiento de estos eventos a largo plazo es escasa, se cuenta con los datos obtenidos por los mencionados autores que en un seguimiento durante 52 semanas los ISRS provocaron un aumento de las citoquinas proinflamatorias y disminución de las antiinflamatorias, fenómeno que causó un efecto diferencial en cada uno de los subconjuntos de los linfocitos y en diversas etapas. Estos cambios aparentemente se ven afectados por los subtipos de depresión y datos geográficos, no se cuenta con investigaciones que analicen esta relación (Hernandez et al., 2013; Hernández et al., 2008).

Las alteraciones inmunológicas de los ISRS tienen su origen en los efectos de la serotonina dado que estos fármacos agotan las reservas intracelulares de su precursor, a la vez que incrementa sus concentraciones extracelulares, proceso en el que intervienen los receptores 5-HT1A y 5-HT2. A concentraciones fisiológicas (0,15 a 1,5 $\mu\text{g/mL}$ de serotonina) induce la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β e IFN- γ) y, por

tanto, la proliferación celular, en contraste, en concentraciones suprafisiológicas (15 $\mu\text{g}/\text{Ml}$) disminuye dicha secreción, incluido, FNT- α y sus efectos (Fazzino et al., 2009; Hernandez et al., 2013; Kubera et al., 2005).

CONCLUSIONES

La depresión es una patología compleja que supone alteraciones psicológicas y fisiológicas, dentro de las cuales interviene el sistema inmune. Las investigaciones han demostrado cambios fisiológicos en el sistema inmune innato y adaptativo, a nivel central y periférico. No se cuenta con datos de exactos de sus efectos cada nivel, no obstante, es claro que el trastorno depresivo disminuye la proliferación de linfocitos y condiciona su inactividad, además, eleva la secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-2, IL-4, IL-10, TGF β) y de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6 e IL-1 β). Estas alteraciones relacionadas con los síntomas y gravedad de la depresión (Fazzino et al., 2009; Gobin et al., 2014; Taler et al., 2007).

La eficacia y efectividad de los antidepresivos ha sido demostrada a lo largo del tiempo, por tanto, se espera que dentro de su mecanismo de acción incluya la regulación del sistema inmune. Es así como, los ISRS han demostrado tener un efecto inmunosupresor e inmunoestimulador que depende de la concentración del fármaco aplicado y el grado de activación de los linfocitos T in vitro pero que predispone a un estado antiproliferativo y de inactivación. En relación a las citoquinas se sabe que los ISRS disminuyen la secreción de TNF- α y eleva la secreción de otras citoquinas proinflamatorias (IL-10, IL-1 β e IFN- γ) (Gobin et al., 2014).

Por último, los ISRS inducen la expresión su transportador (5-HTT) en la superficie de los linfocitos para bloquear la captación de 5HT. La elevación de 5HT ejerce un efecto antiproliferativo en los linfocitos (Barkan et al., 2004; Fazzino et al., 2008, 2009; Taler et al., 2007).

En conclusión, los ISRS tienen un efecto a nivel del sistema inmune cuya importancia clínica es desconocida. Varias investigaciones proponen nuevas metas terapéuticas en base a estos hallazgos. Sin embargo, se requieren estudios extensos para determinar los patrones de secreción de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como, los factores externos que influyen en su variación.

LISTA DE REFERENCIAS

- Ahmetspahic, D., Schwarte, K., Ambrée, O., Bürger, C., Falcone, V., Seiler, K., Kooybaran, M. R., Grosse, L., Roos, F., Scheffer, J., Jörgens, S., Koelkebeck, K., Dannlowski, U., Arolt, V., Scheu, S., & Alferink, J. (2018). Altered B Cell Homeostasis in Patients with Major Depressive Disorder and Normalization of CD5 Surface Expression on Regulatory B Cells in Treatment Responders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *13*(1), 90-99. <https://doi.org/10.1007/s11481-017-9763-4>
- Aune, T. M., Golden, H. W., & McGrath, K. M. (1994). Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. *The Journal of Immunology*, *153*(2), 489-498. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.153.2.489>
- Banasr, M., & Duman, R. S. (2008a). Glial Loss in the Prefrontal Cortex Is Sufficient to Induce Depressive-like Behaviors. *Biological Psychiatry*, *64*(10), 863-870. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.008>
- Banasr, M., & Duman, R. S. (2008b). Glial Loss in the Prefrontal Cortex Is Sufficient to Induce Depressive-like Behaviors. *Biological Psychiatry*, *64*(10), 863-870. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.008>
- Barkan, T., Gurwitz, D., Levy, G., Weizman, A., & Rehavi, M. (2004). Biochemical and pharmacological characterization of the serotonin transporter in human peripheral blood lymphocytes. *European Neuropsychopharmacology*, *14*(3), 237-243. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(03\)00107-X](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(03)00107-X)
- Baune, B. T., Smith, E., Reppermund, S., Air, T., Samaras, K., Lux, O., Brodaty, H., Sachdev, P., & Trollor, J. N. (2012). Inflammatory biomarkers predict depressive, but not anxiety symptoms during aging: The prospective Sydney Memory and Aging Study. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(9), 1521-1530. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.006>
- Bernaras, E., Jaureguizar, J., & Garaigordobil, M. (2019). Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. *Frontiers in Psychology*, *10*, 543. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00543>

- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, *107*(2), 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Capuron, L., Pagnoni, G., Demetrashvili, M., Woolwine, B. J., Nemeroff, C. B., Berns, G. S., & Miller, A. H. (2005). Anterior Cingulate Activation and Error Processing During Interferon-Alpha Treatment. *Biological Psychiatry*, *58*(3), 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.033>
- Chabry, J., Nicolas, S., Cazareth, J., Murriss, E., Guyon, A., Glaichenhaus, N., Heurteaux, C., & Petit-Paitel, A. (2015a). Enriched environment decreases microglia and brain macrophages inflammatory phenotypes through adiponectin-dependent mechanisms: Relevance to depressive-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, *50*, 275-287. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.018>
- Chabry, J., Nicolas, S., Cazareth, J., Murriss, E., Guyon, A., Glaichenhaus, N., Heurteaux, C., & Petit-Paitel, A. (2015b). Enriched environment decreases microglia and brain macrophages inflammatory phenotypes through adiponectin-dependent mechanisms: Relevance to depressive-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, *50*, 275-287. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.018>
- Czéh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C., & Fuchs, E. (2006a). Astroglial Plasticity in the Hippocampus is Affected by Chronic Psychosocial Stress and Concomitant Fluoxetine Treatment. *Neuropsychopharmacology*, *31*(8), 1616-1626. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300982>
- Czéh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C., & Fuchs, E. (2006b). Astroglial Plasticity in the Hippocampus is Affected by Chronic Psychosocial Stress and Concomitant Fluoxetine Treatment. *Neuropsychopharmacology*, *31*(8), 1616-1626. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300982>
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *29*(2), 247-264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Duerschmied, D., Suidan, G. L., Demers, M., Herr, N., Carbo, C., Brill, A., Cifuni, S. M., Mauler, M., Cicko, S., Bader, M., Idzko, M., Bode, C., & Wagner, D. D. (2013). Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute

- inflammation in mice. *Blood*, 121(6), 1008-1015. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437392>
- Engler, H., Bailey, M. T., Engler, A., & Sheridan, J. F. (2004a). Effects of repeated social stress on leukocyte distribution in bone marrow, peripheral blood and spleen. *Journal of Neuroimmunology*, 148(1-2), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.11.011>
- Engler, H., Bailey, M. T., Engler, A., & Sheridan, J. F. (2004b). Effects of repeated social stress on leukocyte distribution in bone marrow, peripheral blood and spleen. *Journal of Neuroimmunology*, 148(1-2), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.11.011>
- Fazzino, F., Montes, C., Urbina, M., Carreira, I., & Lima, L. (2008). Serotonin transporter is differentially localized in subpopulations of lymphocytes of major depression patients. Effect of fluoxetine on proliferation. *Journal of Neuroimmunology*, 196(1), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.03.012>
- Fazzino, F., Urbina, M., Cedeño, N., & Lima, L. (2009). Fluoxetine treatment to rats modifies serotonin transporter and cAMP in lymphocytes, CD4+ and CD8+ subpopulations and interleukins 2 and 4. *International Immunopharmacology*, 9(4), 463-467. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.011>
- Felger, J. C., Haroon, E., Patel, T. A., Goldsmith, D. R., Wommack, E. C., Woolwine, B. J., Le, N.-A., Feinberg, R., Tansey, M. G., & Miller, A. H. (2020). What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Molecular Psychiatry*, 25(6), 1301-1311. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0096-3>
- Frick, L. R., Palumbo, M. L., Zappia, M. P., Brocco, M. A., Cremaschi, G. A., & Genaro, A. M. (2008). Inhibitory effect of fluoxetine on lymphoma growth through the modulation of antitumor T-cell response by serotonin-dependent and independent mechanisms. *Biochemical Pharmacology*, 75(9), 1817-1826. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.01.015>
- Frühbeis, C., Fröhlich, D., Kuo, W. P., & Krämer-Albers, E.-M. (2013). Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00182>
- Gimeno, D., Kivimäki, M., Brunner, E. J., Elovainio, M., De Vogli, R., Steptoe, A., Kumari, M., Lowe, G. D. O., Rumley, A., Marmot, M. G., & Ferrie, J. E. (2009). Associations

- of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine*, 39(3), 413-423. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003723>
- Gobin, V., Van Steendam, K., Denys, D., & Deforce, D. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors as a novel class of immunosuppressants. *International Immunopharmacology*, 20(1), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.030>
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452-2459. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
- Herkenham, M., & Kigar, S. L. (2017). Contributions of the adaptive immune system to mood regulation: Mechanisms and pathways of neuroimmune interactions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.09.003>
- Hernández, M. E., Mendieta, D., Martínez-Fong, D., Loría, F., Moreno, J., Estrada, I., Bojalil, R., & Pavón, L. (2008). Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(12), 917-924. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.08.001>
- Hernandez, M. E., Mendieta, D., Pérez-Tapia, M., Bojalil, R., Estrada-Garcia, I., Estrada-Parra, S., & Pavón, L. (2013). Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Immunomodulator on Cytokines Levels: An Alternative Therapy for Patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Immunology Research*, 2013, e267871. <https://doi.org/10.1155/2013/267871>
- Himmerich*, H., & Rink et al., L. (2010). Regulatory T cells increased while IL-1beta decreased during antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*, 122, S39. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.021>
- Jia, X., Gao, Z., & Hu, H. (2021). Microglia in depression: Current perspectives. *Science China Life Sciences*, 64(6), 911-925. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1815-6>

- Khandaker, G. M., Pearson, R. M., Zammit, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2014). Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*, *71*(10), 1121. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332>
- Kim, I.-B., Lee, J.-H., & Park, S.-C. (2022). The Relationship between Stress, Inflammation, and Depression. *Biomedicines*, *10*(8), 1929. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081929>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(5), 373-387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Kubera, M., Maes, M., Kenis, G., Kim, Y.-K., & Lasoń, W. (2005). Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Psychiatry Research*, *134*(3), 251-258. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.01.014>
- León-Ponte, Matilde, Ahern, G. P., & O'Connell, P. J. (2007). Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood*, *109*(8), 3139-3146. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-052787>
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R., & Baghai, T. C. (2018). Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *19*(5), 349-359. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1289240>
- Maes, M. (1995). Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *19*(1), 11-38. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00101-M](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00101-M)
- Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J., Payne, J. L., Denicoff, K., A. Gray, N., Zarate, C. A., & Charney, D. S. (2003a). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for Difficult-to-Treat depression. *Biological Psychiatry*, *53*(8), 707-742. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00117-3)
- Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J., Payne, J. L., Denicoff, K., A. Gray, N., Zarate, C. A., & Charney, D. S. (2003b). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to

- develop novel, improved therapeutics for Difficult-to-Treat depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 707-742. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00117-3)
- McKim, D. B., Weber, M. D., Niraula, A., Sawicki, C. M., Liu, X., Jarrett, B. L., Ramirez-Chan, K., Wang, Y., Roeth, R. M., Socaldito, A. D., Sobol, C. G., Quan, N., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2018a). Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Molecular Psychiatry*, 23(6), 1421-1431. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.64>
- McKim, D. B., Weber, M. D., Niraula, A., Sawicki, C. M., Liu, X., Jarrett, B. L., Ramirez-Chan, K., Wang, Y., Roeth, R. M., Socaldito, A. D., Sobol, C. G., Quan, N., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2018b). Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Molecular Psychiatry*, 23(6), 1421-1431. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.64>
- Medina-Rodriguez, E. M., Lowell, J. A., Worthen, R. J., Syed, S. A., & Beurel, E. (2018). Involvement of Innate and Adaptive Immune Systems Alterations in the Pathophysiology and Treatment of Depression. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00547>
- Miguel-Hidalgo, J. J., Waltzer, R., Whittom, A. A., Austin, M. C., Rajkowska, G., & Stockmeier, C. A. (2010a). Glial and glutamatergic markers in depression, alcoholism, and their comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.003>
- Miguel-Hidalgo, J. J., Waltzer, R., Whittom, A. A., Austin, M. C., Rajkowska, G., & Stockmeier, C. A. (2010b). Glial and glutamatergic markers in depression, alcoholism, and their comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.003>
- Miyamoto, A., Wake, H., Moorhouse, A. J., & Nabekura, J. (2013). Microglia and synapse interactions: Fine tuning neural circuits and candidate molecules. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00070>
- O'Connell, P. J., Wang, X., Leon-Ponte, M., Griffiths, C., Pingle, S. C., & Ahern, G. P. (2006). A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood*, 107(3), 1010-1017. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2903>

- Pellegrino, T. C., & Bayer, B. M. (2000). Specific Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Decreases in Lymphocyte Activity Require Endogenous Serotonin Release. *Neuroimmunomodulation*, 8(4), 179-187. <https://doi.org/10.1159/000054278>
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010a). Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7-35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010b). Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7-35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
- Taler, M., Gil-Ad, I., Lomnitski, L., Korov, I., Baharav, E., Bar, M., Zolokov, A., & Weizman, A. (2007). Immunomodulatory effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on human T lymphocyte function and gene expression. *European Neuropsychopharmacology*, 17(12), 774-780. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.03.010>
- Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Brizard, B., El Hage, W., Surget, A., Belzung, C., & Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 151-171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
- Tubbs, J. D., Ding, J., Baum, L., & Sham, P. C. (2020). Immune dysregulation in depression: Evidence from genome-wide association. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 7, 100108. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100108>
- Vilela Manyari, M., Martínez Salinas, I., Andrade-González, N., & Lahera, G. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: Comparación entre las principales Guías de Práctica Clínica. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*, 2(1), 72-84. <https://doi.org/10.37536/RIECS.2017.2.1.27>
- Wohleb, E. S., Powell, N. D., Godbout, J. P., & Sheridan, J. F. (2013a). Stress-Induced Recruitment of Bone Marrow-Derived Monocytes to the Brain Promotes Anxiety-Like Behavior. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13820-13833. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1671-13.2013>
- Wohleb, E. S., Powell, N. D., Godbout, J. P., & Sheridan, J. F. (2013b). Stress-Induced Recruitment of Bone Marrow-Derived Monocytes to the Brain Promotes Anxiety-Like Behavior. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13820-13833. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1671-13.2013>

- WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders*. the WHO Document Production Services. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?s>
- Xia, Z., DePierre, J. W., & Nässberger, L. (1996). Dysregulation of bcl-2, c-myc, and Fas expression during tricyclic antidepressant-induced apoptosis in human peripheral lymphocytes. *Journal of Biochemical Toxicology*, *11*(4), 203-204. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-7146\(1996\)11:4<203::AID-JBT6>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-7146(1996)11:4<203::AID-JBT6>3.0.CO;2-O)
- Yin, J., Albert, R. H., Tretiakova, A. P., & Jameson, B. A. (2006). 5-HT_{1B} receptors play a prominent role in the proliferation of T-lymphocytes. *Journal of Neuroimmunology*, *181*(1), 68-81. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.08.004>
- Zheng, X., Ma, S., Kang, A., Wu, M., Wang, L., Wang, Q., Wang, G., & Hao, H. (2016a). Chemical dampening of Ly6Chi monocytes in the periphery produces antidepressant effects in mice. *Scientific Reports*, *6*(1), 19406. <https://doi.org/10.1038/srep19406>
- Zheng, X., Ma, S., Kang, A., Wu, M., Wang, L., Wang, Q., Wang, G., & Hao, H. (2016b). Chemical dampening of Ly6Chi monocytes in the periphery produces antidepressant effects in mice. *Scientific Reports*, *6*(1), 19406. <https://doi.org/10.1038/srep19406>