

ORIGINAL

Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés crónico y la depresión

GUSTAVO E. TAFET

GUSTAVO E. TAFET
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias, Universidad
Maimónides, Buenos Aires,
Argentina
E-mail: psychiatry@maimonides.edu

Se ha demostrado la relación existente entre el estrés crónico y el origen y desarrollo de numerosos cuadros clínicos, entre los cuales se destaca la depresión mayor. En ese sentido, la alteración de la regulación del sistema límbico-hipotálamo-hipofiso-adrenal, con el consiguiente aumento de los niveles de cortisol, representa una de las observaciones más consistentes y mejor estudiadas tanto en estrés crónico como en depresión. Por otra parte, se ha descrito una relación entre el aumento de los niveles de cortisol y una alteración en la neurotransmisión serotoninérgica, característicamente observable en la depresión. El presente trabajo está orientado a desarrollar un modelo integrador, capaz de incorporar los aspectos neurobiológicos y psicosociales, permitiendo así comprender la relación entre el estrés crónico y los trastornos del ánimo. Esto puede alentar el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento precoz de los trastornos por estrés crónico y la prevención de los trastornos del ánimo.

Palabras clave: Psiconeuroinmunoendocrinología - Estrés - Depresión.

Psychoneuroimmunoendocrinology of chronic stress and depression

It has been long demonstrated the link between chronic stress and the origin and development of different disorders, especially including major depression. Moreover, dysregulation of the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal system, with the consequent increase in cortisol levels, represents one of the most consistent and best studied conditions in chronic stress and depression. Furthermore, it has been described a link between increased cortisol levels and an alteration of the serotonergic neurotransmission, characteristically observed in depression. The goal of this report is to develop a comprehensive model, which integrates psychosocial and neurobiological aspects, allowing to better understanding the link between chronic stress and mood disorders. This may encourage to develop new strategies for the early treatment of chronic stress disorders as well as to prevent the development of mood disorders.

Key Words: Psychoneuroimmunoendocrinology - Stress - Depression.

Introducción

La estabilidad en el medio interno de un organismo es el resultado de un complejo equilibrio entre recursos internos, propios de cada organismo, y estímulos externos que pueden ser de naturaleza bio-ecológica o de tipo psicosocial, conocidos como "factores de estrés" o "estresores" (stressors). Esta tendencia a la estabilidad se denomina "homeostasis" [24], de manera que se puede entender al estrés como un estado de amenaza a la homeostasis, al cual el organismo reacciona con un repertorio de respuestas adaptativas [6,31]. El concepto de estrés es ampliamente conocido y aceptado como una situación natural en la vida de toda persona. Si bien existen numerosos aspectos que determinan diferentes tipos de estrés. En ese sentido, se ha demostrado que el estrés no siempre constituye una situación adversa. Se denomina "eustress" al "estrés positivo", aquel generado por estímulos moderados, predecibles, deseables y controlables, y que se relaciona con sensaciones de placer y motivación. Por el contrario, se denomina "distress" al "estrés negativo", aquel producido ante situaciones adversas o incontrolables, frecuentemente percibidas y referidas como una amenaza [104,105]. La aplicación persistente y sostenida de respuestas adaptativas ante situaciones de estrés percibido como indeseable, impredecible o incontrolable, conduce a una situación de estrés crónico, que se caracteriza en última instancia por respuestas mal-adaptativas, las cuales pueden llevar al desarrollo de diferentes cuadros clínicos, incluyendo numerosos cuadros psicósomáticos, diferentes trastornos de ansiedad, y muy especialmente, depresión.

Estrés y adaptación

La respuesta adaptativa al estrés es un proceso dinámico, coordinado fundamentalmente por el Sistema Nervioso Central (SNC), que involucra el procesamiento de información sensorial, su integración y cotejo con experiencias previas, la adjudicación de un cierto tono emocional, el procesamiento cognitivo orientado a la evaluación de dicha información y de posibles

estrategias de afrontamiento, la planificación e implementación de respuestas conductuales, y la activación de estructuras neurales y neuroendocrinas tendientes a facilitar las funciones más adaptativas, tales como el estado de alerta y la atención focalizada, mientras inhibe aquellas funciones vegetativas menos necesarias para una respuesta inmediata y eficaz [50]. Este proceso se supone que debe ocurrir de manera aguda, en respuesta a situaciones de demanda concreta y específica, restringiéndose a dichas situaciones. De manera que la activación persistente y sostenida de dichas respuestas adaptativas puede conducir a una sobre-reacción del sistema de respuesta al estrés, una condición originalmente descrita como "síndrome general de adaptación", o simplemente "síndrome de estrés" [101,102].

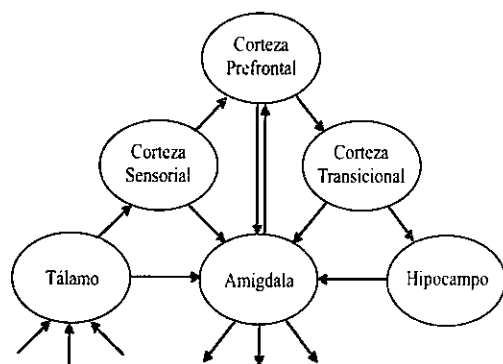
En el terreno de la investigación clínica el concepto de "adaptación" se refiere principalmente al ajuste a variables psicosociales, en especial aquellas con marcada relevancia emocional, donde resulta evidente el concepto de "estrés psicosocial" y su importancia como factor desencadenante de numerosos cuadros clínicos, entre los cuales se destacan los trastornos de ansiedad y la depresión mayor [51].

Los componentes principales en la respuesta adaptativa al estrés son el sistema adrenérgico-noradrenérgico (SAN) y el sistema límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (L-HPA). El SAN involucra la síntesis y liberación de adrenalina por parte de la médula adrenal, regulada por la rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA), y noradrenalina (NA), por parte del núcleo locus caeruleus (NLC) en el SNC. El sistema L-HPA involucra estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo, en asociación con el eje HPA y sus respectivas interconexiones (Fig. 1). El SAN y el sistema L-HPA también actúan de manera sinérgica en su mutua estimulación, de manera que la activación de uno de ellos conduce también a la activación del otro de manera recíproca [30].

Estrés y Sistema Límbico

La información acerca de diferentes esti-

Figura 1. Representación esquemática de las estructuras del SNC involucradas en la respuesta al estrés. Los estímulos ambientales ingresan al SNC a partir de la información provista por los receptores sensoriales periféricos, y es procesada por el tálamo, cortezas sensoriales primarias, cortezas sensoriales de orden superior y cortezas asociativas, como la corteza prefrontal. Al mismo tiempo, información sensorial más primitiva o más elaborada es transmitida a la amígdala desde estas estructuras, así como desde las cortezas transicionales y desde el hipocampo. A partir de la amígdala y el hipocampo son reguladas las respuestas neurales y neuroendocrinas, siendo moduladas por dichas estructuras límbicas.



mulos ambientales ingresa al organismo a partir de los distintos órganos sensoriales. De esta manera, los diferentes estímulos ambientales son percibidos por sistemas sensoriales periféricos que envían su información al SNC, proyectando a sus respectivas regiones talámicas. Desde allí, la información sensorial correspondiente a cada estímulo particular es enviada directamente al sistema límbico por medio de proyecciones talamo-amigdalinas (T-A) o indirectamente a través de proyecciones talamo-cortico-amigdalinas (T-C-A).

Las primeras consisten en una vía más rápida, un "atajo" que permite enviar información de manera inmediata a la amígdala, pero desde el momento en que escapa al procesamiento cognitivo de la neocorteza sólo puede proveer información relativamente primitiva, como una primera representación preconiente acerca del estímulo. Esta primera vía de información actúa en conjunto con la vía noradrenérgica, proveniente del núcleo *locus caeruleus* (NLC) para producir la primera reacción de activación o alarma de respuesta al estrés. Tanto la vía T-A, como la vía T-C-A, proyectan su información al núcleo lateral de la amígdala,

el cual la procesa y proyecta a los otros núcleos del complejo amigdalino, incluyendo el basal, el basal accesorio y el núcleo central de la amígdala [5,68,69].

A diferencia de la amígdala, el hipocampo no recibe información de cada modalidad sensorial sino información más elaborada y contextualizada proveniente de la neocorteza. Allí la información "unimodal" acerca de los distintos estímulos es procesada en las cortezas sensoriales primarias y de orden superior para crear representaciones preceptuales más complejas, que a su vez son procesadas en cortezas asociativas, como la prefrontal (PF) y parieto-témpero-occipital (P-T-O), creando representaciones de tipo "polimodal". Dichas cortezas asociativas proyectan su información a cortezas transicionales, incluyendo las áreas perirrinal, parahipocámpica y entorrinal, donde las diferentes modalidades sensoriales son integradas y cotejadas con información almacenada en la memoria a largo plazo. A su vez, la corteza entorrinal proyecta dichas representaciones al hipocampo, donde se procesan representaciones aun más complejas [43,69], y desde donde se vuelve a proyectar a la neocorteza a través de las mismas vías, así como también a la amígdala y al núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, donde tendría un rol inhibitorio [54,74,106]. De esta manera, la amígdala recibe información sensorial más primitiva y elemental a través de la vía T-A, información más elaborada a través de la vía T-C-A, y finalmente información más compleja, relacionada con el contexto general, a través de la vía proveniente del hipocampo [69]. Además, el hipocampo y las demás áreas corticales relacionadas, estarían involucradas en procesos de formación y recuperación de memoria explícita almacenada en áreas corticales y subcorticales. De manera que la evocación de ciertos recuerdos, almacenados en la memoria a largo plazo, podrían actuar en la amígdala como factores endógenos de estrés, desencadenando respuestas propias de estrés, aun en ausencia de estímulos ambientales [63]. Por lo tanto, la amígdala estaría involucrada en el análisis de

la relevancia emocional de los estímulos externos, tanto como estímulos individuales o como situaciones complejas, así como la evaluación emocional de los estímulos internos [68,95].

De esta manera, diferentes proyecciones originadas en el núcleo central de la amígdala regulan la expresión de diferentes respuestas autonómicas, neuroendocrinas y conductuales [35]: proyecciones al núcleo lateral del hipotálamo median la activación de la rama simpático del SNA [67]; proyecciones al núcleo motor dorsal del vago están involucradas en la activación de la rama parasimpática del SNA [60]; proyecciones al NLC y al área ventro-tegmental (ventral tegmental area, VTA) están involucradas en la activación del sistema noradrenérgico [116] y dopaminérgico respectivamente [20]; y muy especialmente, proyecciones directas al núcleo paraventricular (paraventricular nucleus, PVN) del hipotálamo [52], o proyecciones indirectas a través del núcleo del lecho de la estria terminal (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) median la activación de las respuestas neuroendocrinas características del estrés [35,67].

El Sistema Hipotalámico-Hipofisio-Adrenal

El sistema HPA recibe e integra varios estímulos indicativos de estrés, que convergen en el PVN del hipotálamo [42,31,108]. De esta manera, neuronas del NPV producen CRH, el cual es liberado a la sangre del sistema portal hipotálamo-hipofisiario para alcanzar la hipófisis anterior [93,108]. Allí la CRH regula la transcripción del gen POMC, un precursor común de la ACTH y otros péptidos relacionados, y estimula la liberación de ACTH al torrente sanguíneo [10,11], mientras otros péptidos, como arginina-vasopresina (AVP) son también liberados para reforzar el efecto de la CRH [10].

De esta manera, la ACTH estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides, particularmente cortisol, en la corteza adrenal [12].

Ante una situación de estrés, los glucocorticoides producen importantes efectos metabólicos, particularmente relacionados con la movilización de recursos energéticos, con el propósito de afrontar las necesidades del organismo

ante una situación sostenida y prolongada de estrés [80]. Estas hormonas esteroides se unen a dos tipos de receptores: los de tipo mineralocorticoide (*mineralocorticoid receptor*, MR) y los de tipo glucocorticoide (*glucocorticoid receptor*, GR) [44,114], los cuales pertenecen a una familia de factores de transcripción organizados estructuralmente en diferentes dominios [25].

En presencia de cortisol se constituye un complejo hormona-receptor, a partir del cual estos receptores sufren un cambio conformacional de manera que les permita interactuar adecuadamente con el ADN [17,18]. De esta manera, el complejo hormona-receptor resultante, cortisol-GR, puede estimular o inhibir la expresión de varios genes. En el primer caso, la estimulación se obtiene mediante la constitución de dímeros, o sea complejos formados por dos unidades cortisol-GR, los cuales reconocen y son reconocidos por determinados "sitios de consenso" en el ADN, que son secuencias palindrómicas conocidas como "elementos de respuesta a glucocorticoides" (*glucocorticoid response element*, GRE) ubicados en la región promotora de ciertos genes [90,100]. De esta manera, estos factores transcripcionales permiten agrupar otros co-factores en la región promotora, constituyendo así un complejo de iniciación capaz de generar el proceso de transcripción genética.

Lo contrario, es decir la inhibición del proceso transcripcional, se logra ya sea mediante la unión del complejo cortisol-GR a un GRE "negativo", como en el caso de la regulación negativa del gen POMC [40] y del gen CRH [71], o indirectamente mediante la unión del complejo cortisol-GR con otros factores transcripcionales.

Su activación, como en el caso de ciertos genes que poseen en su región promotor un sitio de consenso para factores del grupo "proteína activadora 1" (*activator protein 1*, AP-1), que son factores transcripcionales generados a partir de la expresión de genes de respuesta inmediata-temprana (*immediate early genes*, IEG), como Fos y Jun [87]. En este caso, el complejo cortisol-GR interactúa como monó-

mero con un dímero Fos-Jun, disminuyendo así la unión del dímero al sitio de consenso AP-1 en la región promotora de ciertos genes. Estos diferentes mecanismos explican cómo la actividad del sistema HPA puede regularse de diferentes maneras [59].

El eje HPA se regula a sí mismo mediante varios circuitos de retroalimentación negativa, mediados principalmente por el propio cortisol [34,65]. De esta manera, el sistema endocrino es regulado por el SNC a través del eje HPA, y esta interacción recíproca entre ambos sistemas provee una explicación acerca de cómo las emociones y los pensamientos pueden afectar la regulación de la secreción hormonal [74].

No obstante, en condiciones de estrés crónico el sistema HPA comienza a sufrir irregularidades, determinando cambios pato-fisiológicos que pueden generar diferentes tipos de trastornos [103], tales como los trastornos de ansiedad y depresión. En ese sentido, se ha demostrado una asociación altamente significativa entre estrés y depresión [3,51,58,88], en la cual el aumento sostenido del cortisol representa uno de los marcadores biológicos más consistentes y mejor estudiados en ambos síndromes [51,78,81,82].

El Sistema Simpático-Adrenérgico-Noradrenérgico

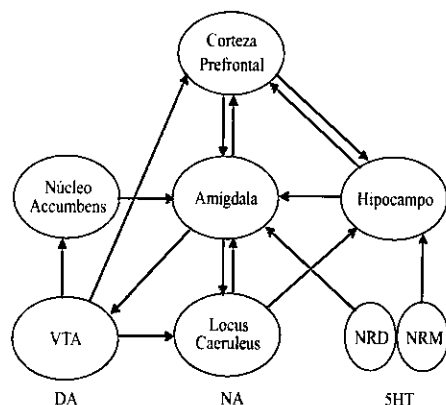
El sistema noradrenérgico es regulado principalmente por neuronas del NLC, ubicadas en el *tegmentum dorsal* del tronco encefálico. Este núcleo proyecta de manera difusa a través del paquete dorsal a diversas áreas de la neocórtex, y a través del paquete dorsal y ventral a varias estructuras, incluyendo la amígdala, el hipocampo, y el núcleo PVN del hipotálamo [27,115] (Fig.2). La activación aguda de este sistema conduce a la liberación de NA en una extensa red de neuronas, produciendo un estado de alerta que resulta fundamental en la respuesta adaptativa al estrés [9,107]. Por otra parte, su activación prolongada conduce a un aumento compensatorio en la síntesis y liberación de NA [4,96], de manera que la concentra-

ción de NA no disminuya o incluso pueda aumentar [2].

En respuesta al estrés crónico, la actividad noradrenérgica central resulta afectada por variables ambientales, tales como la posibilidad de implementar una adecuada estrategia de afrontamiento, de tal manera que la percepción de un estrés incontrolable o inescapable puede conducir a una disfunción del NLC, y consecuentemente a una disminución de la síntesis y liberación de NA, lo cual fue asociado con situaciones de desesperanza aprendida (*learned helplessness*) [92].

La activación del sistema noradrenérgico se acompaña generalmente de la activación del SNA [115]. De manera que conjuntamente con el NLC, el núcleo lateral del hipotálamo regula la activación de la rama simpática del SNA, el cual está involucrado en las respuestas adaptativas mediante la activación de los nervios simpáticos y la liberación de adrenalina y, en menor medida NA, por parte de la médula adrenal. La integración de ambos componentes, central y periférico, del SAN explica el amplio espectro de síntomas centrales y autonómicos observados en diferentes situaciones de estrés.

Figura 2. Representación esquemática de tres sistemas de neurotransmisión involucrados en la respuesta al estrés. El sistema dopaminérgico está representado a partir del VTA y sus proyecciones al NAC y a corteza prefrontal, el sistema noradrenérgico está representado a partir del locus caeruleus, y el sistema serotoninérgico a partir de los núcleos del rafe dorsal (DRN) y medial (MRN), con sus respectivas proyecciones.



El Sistema Serotoninérgico

La serotonina ha sido involucrada en la regulación del eje HPA en situaciones de estrés. El sistema serotoninérgico tiene sus principales orígenes en los núcleos del rafe (NR), ubicados también en el tronco encefálico, los cuales también proyectan de manera difusa al sistema límbico y la neocorteza (Fig.2). Las proyecciones ascendentes se originan principalmente en el grupo superior de los NR, particularmente en el NR dorsal (NRD) y medial (NRM) [13].

El NRD proyecta a la amígdala, el *núcleo accumbens* (NAC), y otras estructuras cerebrales [14,36]. Este sistema estaría involucrado en el estado de ansiedad anticipatoria, el cual cumple una función adaptativa en situaciones de alarma, informando al sistema límbico acerca de la presencia de un estímulo o una situación en asociación con experiencias adversas o displacenteras, y estaría involucrado en el control de las posibles reacciones emocionales que pudiera generar [106].

La activación disfuncional de este sistema se asocia con el desarrollo de fobias y ansiedad generalizada [36].

El NRM proyecta a estructuras complementarias con aquellas innervadas desde el NRD, entre las cuales se destaca el hipocampo [14,36]. Este sistema estaría involucrado en la tolerancia a estímulos adversos, persistentes o inevitables, de manera que las respuestas defensivas generadas en forma aguda resulten atenuadas con la repetición. Se asocia con el control ejercido sobre las experiencias emocionales negativas, ante las cuales genera relajación, satisfacción e inercia [106]. La activación disfuncional de este sistema se asocia con el desarrollo de desesperanza aprendida y subsecuentemente depresión [36]. Por otra parte, se han identificado fibras serotoninérgicas provenientes de ambos núcleos que innervan neuronas productoras de CRH en el núcleo PVN del hipotálamo, junto con neuronas serotoninérgicas ubicadas enteramente en el hipotálamo, y existen evidencias que demuestran que el sistema serotoninérgico ejerce un control positivo

sobre el eje HPA y el SNA, y que recíprocamente los glucocorticoides y las catecolaminas podrían mediar cierto tipo de alteraciones inducidas por estrés en el sistema serotoninérgico central [29,48].

El Sistema Dopaminérgico

La dopamina (DA) también ha sido involucrada en la regulación del eje HPA, tanto en el estrés como en la depresión [22,118]. Existen evidencias que demuestran que el sistema dopaminérgico ejerce un control positivo sobre el eje HPA y el SNS, y recíprocamente, los glucocorticoides y las catecolaminas podrían mediar alteraciones inducidas por estrés.

El sistema dopaminérgico se divide en varios sub-sistemas, tales como el meso-límbico (M-L) y el meso-cortical (M-C), involucrados en procesos adaptativos [106] (Fig. 2). Ambos sub-sistemas se activan por el NLC y el SNA en situaciones de estrés. El tracto M-L proyecta desde el VTA al NAC y el *septum*, y estaría involucrado en el procesamiento y refuerzo de estímulos positivos, o recompensas, y en la motivación de respuestas conductuales positivas [62,117]. Este sistema estaría involucrado en la activación de conductas dirigidas a un objetivo, de manera que su inhibición podría conducir a la indiferencia emocional y falta de iniciativa [106]. Este sistema es altamente sensible al estrés [1,21,89]. Por otra parte, el tracto M-C proyecta principalmente a la corteza frontal, la cual está involucrada en funciones cognitivas tales como el juicio y la planificación de respuestas conductuales [49], y más precisamente a la corteza prefrontal, una región involucrada en la anticipación y atención focalizada [106].

Se ha propuesto que el estrés podría alterar la síntesis y liberación de DA en el sistema M-L [61], y que la exposición repetida al estrés podría conducir a diferentes tipos de respuesta ante situaciones de estrés subsecuentes, según el tipo de estrés, produciendo diferentes cambios en el sistema M-L. La exposición a una única experiencia adversa, de tipo inevitable o incontrolable, podría conducir a la inhibi-

ción de la liberación de DA en el NAC, así como a la disminución de la respuesta ante estímulos positivos y negativos [23].

Los efectos del estrés en la función del sistema dopaminérgico M-L pueden ser muy variables, dependiendo de la controlabilidad de la situación, la carga genética del organismo y sus experiencias vitales [23].

Estrés, Evaluación y Afrontamiento

Se ha demostrado que la respuesta adaptativa al estrés psicosocial es mediada principalmente por la activación del SAN, con la consecuente liberación de adrenalina y NA, y el sistema L-HPA, con la consecuente liberación de CRH, ACTH y cortisol [6,31]. La calidad de esta respuesta adaptativa estará determinada por las características propias del factor de estrés, su procesamiento cognitivo con su consecuente evaluación, los recursos disponibles, y las estrategias de afrontamiento resultantes [66].

Se han descrito dos tipos de respuesta posible, ante situaciones de distress o de estrés negativo. Por un lado, existe un modo "activo" de respuesta, una reacción defensiva con esfuerzo aplicado activamente para alcanzar un afrontamiento eficaz, que se observa ante situaciones de amenaza percibida y se caracteriza principalmente por activación del SAN. Por otro lado, existe un modo "pasivo", una reacción de derrota o una falta de reacción, que se observa ante situaciones de pérdida de control, con incapacidad percibida para afrontar la situación y sensación subjetiva de desesperanza, y se caracteriza principalmente por activación del sistema HPA. De manera que la activación crónica de este sistema, debido a la exposición sostenida y prolongada ante situaciones estrés negativo, percibido como indeseable, impredecible e incontrolable, lleva a una disfunción de los mecanismos de retroalimentación negativa del eje HPA, con la consecuente hiper-actividad del sistema y el consiguiente aumento de los niveles circulantes de cortisol [33,55]. De esta manera, la actividad normal del eje HPA, caracterizada por sus amplias variaciones circadianas, con sus picos matutinos y

sus valles vespertinos, se altera significativamente en situaciones de estrés crónico [53] resultando en un aumento sostenido del cortisol circulante [84], y un aplanamiento de la curva circadiana, debido principalmente al aumento en los niveles vespertinos y cambios discretos en los matutinos [32].

Las respuestas adaptativas son reacciones básicamente agudas, limitadas a una situación de estrés concreta y específica, por lo cual una característica esencial de este proceso es la protección del organismo contra los posibles excesos de sus propias reacciones. Si el organismo es incapaz de controlar y limitar sus respuestas luego de haber finalizado la situación de estrés, o es expuesto crónicamente ante situaciones de estrés inevitable o incontrolable, la aplicación sostenida de las respuestas adaptativas puede provocar diversas alteraciones fisio-patológicas. Dichas alteraciones pueden provocar diferentes síntomas, que se combinan conformando síndromes, que caracterizan el desarrollo de diversos cuadros, incluyendo diferentes trastornos psicosomáticos, trastornos de ansiedad y depresión [111].

Estrés y Depresión

Se ha descrito ampliamente la relevancia del estrés psicosocial como un importante factor desencadenante en varios cuadros clínicos, en especial los trastornos de ansiedad y del ánimo [51,88]. Con respecto a la depresión, se trata de un síndrome caracterizado por síntomas psicológicos, como la disforia y la anhedonia, y ciertas alteraciones neurobiológicas. En este sentido, varios sistemas de neurotransmisores han sido estudiados en relación a su fisio-patología en el SNC y su posible rol en el origen y desarrollo de depresión, generando diferentes hipótesis acerca de la depresión y su posible origen aminérgico.

La hipótesis serotoninérgica de la depresión postula que una actividad deficiente del sistema de neurotransmisión mediado por serotonina a nivel del SNC podría generar una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de depresión. De esta manera, el rol de la seroto-

nina en la fisio-patología de la depresión ha sido ampliamente estudiado, apoyando así esta hipótesis [29,54,70,77,97]. A nivel molecular, la neurotransmisión serotoninérgica es regulada mediante la rápida remoción del neurotransmisor del espacio sináptico, recaptado principalmente por el transportador de serotonina (SERT), ubicado en la membrana celular de las terminales pre-sinápticas [7,16]. Este proceso ejerce control sobre las concentraciones efectivas del neurotransmisor en el espacio sináptico, controlando de esta manera su disponibilidad para la interacción con sus receptores específicos [16]. Se ha demostrado que un aumento en los niveles de serotonina, traducido en la normalización de la neurotransmisión serotoninérgica a nivel del SNC, podría explicar el efecto terapéutico de numerosos antidepresivos, incluyendo los tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), apuntando de esta manera al transportador de serotonina como su principal objetivo [57,64].

El síndrome de depresión mayor, y en especial el sub-tipo melancólico, también parece reflejar alteraciones en la respuesta adaptativa al estrés [31,32]. En este sentido, la hiperactividad del eje HPA, con el consecuente hiper-cortisolismo, que se observa en pacientes con depresión mayor, representa uno de los hallazgos más consistentes en psiquiatría biológica [51]. Por lo general, los pacientes depresivos presentan niveles elevados de cortisol [51,78,81,82], de manera que un aumento en los niveles de cortisol [26,28], así como un aumento en la liberación de CRH [83,97], pero con niveles normales de ACTH [45,94], han sido reportados en estos pacientes [6,86].

En cuanto al efecto del cortisol, varias áreas del SNC son afectadas por los glucocorticoides, en especial el hipocampo, donde se han descrito receptores de tipo MR y especialmente de tipo GR [72,73], los cuales han sido involucrados en procesos de excitabilidad neuronal y neuroplasticidad [37]. Cuando la secreción normal de glucocorticoides resulta alterada, y esto se traduce en un aumento en

los niveles de cortisol, termina provocando una disminución de los receptores GR hipocampales [98]. Esta respuesta potencialmente adaptativa observada en tejidos neurales, aparentemente orientada a compensar una elevada concentración de glucocorticoides, puede conducir a una alteración del mecanismo de retroalimentación negativa, produciendo elevados niveles de cortisol, que pueden permanecer elevados durante mucho tiempo, mas allá de haber terminado el estímulo original que lo desencadenó [74,98], y puede incluso resultar en cambios degenerativos en el hipocampo [98]. Por lo tanto, las alteraciones observadas en el hipocampo producidas como resultado de la exposición prolongada a niveles excesivos de cortisol, con el consecuente deterioro del mecanismo de retroalimentación negativa a este nivel, podría explicar la incapacidad del cortisol para regular su propia secreción en situaciones de estrés crónico [32,76].

Estas observaciones dieron lugar a la hipótesis que vincula al origen y desarrollo de la depresión con una alteración del sistema L-HPA, apuntando principalmente a una disminución de receptores GR a nivel hipotalámico e hipocampal [15,59], lo cual afectaría al circuito de retroalimentación negativa del sistema, generando el consecuente hiper-cortisolismo. De acuerdo con esta hipótesis, el efecto terapéutico de los antidepresivos se debería en parte a su efecto beneficioso sobre la función de los receptores GR hipotalámicos e hipocampales, contribuyendo de esta manera a la normalización del eje HPA. Otra hipótesis, a su vez complementaria con la anterior, es la que asocia al origen y desarrollo de la depresión con la disminución, también a nivel hipocampal, del factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF) como consecuencia del estrés [41]. El gen del BDNF contiene en su región reguladora un sitio de consenso, que es una secuencia específica para la proteína CREB, denominado precisamente "elemento de respuesta a CREB" (*CREB response element*, CRE), al cual se une la proteína CREB fosforilada, estimulando

la transcripción genética. El cortisol puede interferir indirectamente en este proceso, mediante la unión del complejo que forma con el receptor GR, el complejo cortisol-GR, a la proteína CREB, impidiendo su fosforilación y de esta manera bloqueando la expresión de los genes regulables, como el BDNF. De acuerdo con esta hipótesis, el efecto terapéutico de los antidepresivos se debería también en parte a su efecto beneficioso sobre la expresión del gen BDNF, o impidiendo la disminución del BDNF como consecuencia del estrés.

Ambas hipótesis fueron formuladas con el propósito de explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos a nivel psiconeuroinmunoendocrinológico, particularmente como moduladores del sistema L-HPA [59].

Por otra parte, también se ha postulado que el cortisol, particularmente en concentraciones elevadas, podría estar directamente involucrado en las alteraciones del estado de ánimo que caracterizan a la depresión [75,86]. En ese sentido, existen evidencias que apuntan a la relación existente entre el aumento de los niveles de cortisol y la alteración de la neurotransmisión serotoninérgica en pacientes con depresión. Esto dio lugar a otra hipótesis, propuesta por nuestro grupo [109], la cual no sólo es compatible y complementaria con las hipótesis ya referidas, sino que se orienta a vincular una potencial alteración del sistema L-HPA con la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Para su desarrollo se tomaron muestras de linfocitos de sangre periférica humana, los cuales expresan constitutivamente al SERT en sus membranas, se incubaron en presencia de cortisol, y se observó un aumento significativo de la recaptación de serotonina. Lo mismo se observó en cultivos de neuroblastoma humano. Este efecto se asocia con la inducción de la síntesis del SERT, como consecuencia directa del complejo cortisol-GR a nivel transcripcional, mediante la unión a su sitio de consenso, denominado precisamente "elemento de respuesta a glucocorticoides" (*glucocorticoid response element*,

GRE) [90], ubicado en la región reguladora del gen SERT. De esta manera, niveles elevados de cortisol, tales como los que se observan en pacientes con estrés crónico o depresión, podrían inducir una disminución significativa en las concentraciones efectivas de serotonina a nivel sináptico, contribuyendo de esta manera al desarrollo de los síntomas característicos de la depresión. Esta hipótesis fue posteriormente apoyada por un nuevo estudio en el cual se tomaron muestras de linfocitos de sangre periférica de pacientes hiper-cortisolémicos, ya sea con estrés crónico o con depresión, los cuales se incubaron en presencia de cortisol, y se observó un patrón similar de respuesta frente a la recaptación de serotonina [110].

Se ha demostrado que la normalización de los niveles de cortisol en pacientes depresivos se correlacionaba con un tratamiento eficaz y buen pronóstico [8], así como también, pacientes depresivos con niveles elevados de cortisol que fueron tratados mediante intervenciones anti-glucocorticoideas presentaron mejoría de su sintomatología depresiva [79,81,82,91].

Considerando que el SERT es exactamente el mismo en neuronas y linfocitos [46,47] y que el hiper-cortisolismo no se limita sólo al SNC, sino que es un fenómeno sistémico, la observación de que ambos grupos de pacientes presentaron un mismo patrón de respuesta provee mayor apoyo a la asociación existente entre ambos cuadros, y sugiere la posibilidad de que la depresión podría considerarse no sólo como una consecuencia, sino también como un trasfondo por estrés crónico en sí mismo [111].

Conclusiones

El estrés crónico puede llevar a la depresión a ciertas personas, dependiendo del terreno psicobiológico subyacente [38,39,88] y de variables psicosociales, tales como el estilo atribucional [3] y los recursos cognitivos, que pueden hacer que un sujeto se valore a sí mismo, su experiencia pasada y su futuro, de un modo adaptativo o cognitivamente distorsionado [19]. De esta manera, el estrés cróni-

co percibido como inevitable, indeseable, impredecible o incontrolable suele producir un desequilibrio psiconeuroinmunoendocrinológico, dentro del cual se destaca la alteración del eje HPA. La conexión propuesta entre la disfunción del sistema L-HPA, con el consiguiente aumento del cortisol, y la disminución de la actividad serotoninérgica a nivel del SNC, no solo es coherente sino también complementaria, tanto con el modelo psicobiológico como con el modelo cognitivo de la depresión [111].

En ese mismo sentido, la presente hipótesis permite el desarrollo de estrategias poten-

cialmente preventivas basadas en intervenciones dirigidas a lograr la normalización del sistema L-HPA, previniendo de esta manera el desarrollo de depresión en personas crónicamente estresadas. Esto podría lograrse de manera directa mediante estrategias psicofarmacológicas, tales como las que han sido propuestas como terapias anti-cortisol [91,99,113], o bien de manera indirecta, mediante estrategias psicoterapéuticas orientadas a mejorar la evaluación cognitiva y reforzar la sensación subjetiva de controlabilidad en personas sometidas a situaciones de estrés crónico [112].

Referencias bibliográficas

1. ABERCROMBIE E. D., KEEFE K. A., DI FRISCHIA D. F., ZIGMOND M. J. Differential effects of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex. *J Neurochem.* 1989, 52: 1655-1658.
2. ABERCROMBIE E. D., ZIGMOND M. J. Modification of central catecholaminergic systems by stress and injury. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd., 1995.
3. ABRAMSON L. Y., SELIGMAN M., TEASDALE L. D. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol.* 1978, 87: 49-78.
4. ADELL A., GARCIA-MARQUEZ C., ARMARIO A., GELPI E. Chronic stress increases serotonin and noradrenaline in rat brain and sensitizes their response to further acute stress. *J Neurochem.* 1988, 50: 1678-1681.
5. AGGLETON J. P. *The Amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. New York: Wiley-Liss., 1992.
6. AKIL H. A., MORANO M. I. Stress. In BLOOM, F. E., KUPFER D. J. (Edits.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press Ltd., New York, 1995.
7. AMARA S. G., KUJAR M. J. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Ann Rev Neurosci.* 1993, 16: 73-93.
8. AMSTERDAM J. D., WINOKUR A., CAROFF S. N., CONN J. The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorders and healthy control subjects. *Am J Psychiatry.* 1982, 139: 287-291.
9. ANISMAN H., ZACHARKO R. M. Multiple neurochemical and behavioral consequences of stressors: implications for depression. *Pharmacol Ther.* 1990, 46: 119-136.
10. ANTONI F. A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue CRF. *Endocrine Rev.* 1986, 7: 351-378.
11. AUTELITANO D. J., BLUM M., LOPINGCO M., ALLEN R. G., ROBERTS J. L. CRF Differentially regulates anterior and intermediate pituitary lobe proopiomelanocortin gene transcription, nuclear precursor RNA and mature mRNA in vivo. *Neuroendocrinol.* 1990, 51: 123-130.
12. AXELROD J., REISINE T. D. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science.* 1984, 224: 452-459.
13. AZMITIA E. C. The primate serotonergic system: progression towards a collaborative organization. In MELTZER H. (Edit) *Psychopharmacology: The*

- third generation of progress. New York: Raven Press Ltd., 1987.
14. AZMITIA E. C., WHITAKER-AZMITIA P. M. Anatomy, cell biology, and plasticity of the serotonergic system. Neuropsychopharmacological implications for the actions of psychotropic drugs. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd., 1995.
 15. BARDEN N., REUL J. M. H. M., HOLSBOER F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Tins*. 1995, 18 (1): 6-11.
 16. BARKER E. L., BLAKELY R. D. Norepinephrine and serotonin transporters: molecular targets of antidepressant drugs. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd., 1995.
 17. BEATO M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell*. 1989, 56: 335-344.
 18. BEATO M., CHALEPAKIS G., SCHAUER M., SLATER E. P. DNA regulatory elements for steroid hormones. *J Steroid Biochem*. 1989, 32 (5): 737-47.
 19. BECK A. T., RUSH A. J., SHAW B. F., EMERY G. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press, 1979.
 20. BECKSTEAD R. M., DOMESICK V. B., NAUTA W. J. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res*. 1979, 175 (2): 191-217.
 21. CABIB S., KEMPF S., SCHLEEF C., OLIVERIO A., PUGLISI-ALLEGRA S. Effects of immobilization stress on dopamine and its metabolites in different brain areas of the mouse: role of genotype and stress duration. *Brain Res*. 1988, 441: 153-160.
 22. CABIB S., PUGLISI-ALLEGRA S. Different effects of repeated stressful experiences on mesocortical and mesolimbic dopamine metabolism. *Neuroscience*. 1996, 73: 375-380.
 23. CABIB S., PUGLISI-ALLEGRA S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacol*. 1996, 128: 331-342.
 24. CANNON W. *The wisdom of the body*. New York: Norton, 1932.
 25. CARLSTED-DUKE J., STRÖMSTEDT P. E., WRANGE Ö., BERGMAN T., GUSTAFSSON J. A., JÖRNVALL H. Domain structure of the glucocorticoid receptor protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987, 84: 4437-4440.
 26. CARROLL B. J., CURTIS G. C., MENDELS J. Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychol Med*. 1976, 6: 235-244.
 27. CHARNEY D. S., BREMMER J. D., REDMOND D. E. Noradrenergic neural substrates for anxiety and fear. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd., 1995.
 28. CHARLES G., ANSSEAU M., SULON J., DEMEY-PONSART L. E., MEUNIER J. C., WILMOTTE J., LEGROS J. J. Free cortisol and the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiat*. 1986, 21: 549-552.
 29. CHAUOFF F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev*. 1993, 18: 1-32.
 30. CHROUSOS G. P., LORIAUX D. L., GOLD P. W. *Mechanisms of physical and emotional stress*. New York: Plenum Press, 1988.
 31. CHROUSOS G. P., GOLD P. W. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA*. 1992, 267: 1244-1252.
 32. CHROUSOS G. P., GOLD P. W. A healthy body in a healthy mind- and vice versa-The damaging power of uncontrollable stress. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1998, 83 (6): 1842-1845.
 33. CROES S., MERZ P., NETTER P. Cortisol reaction in success and failure condition in endogenous depressed patients and controls. *Psychoneuroendocrinol*. 1993, 18 (1): 23-35.
 34. DALLMAN M. F., MAKARA G. B., ROBERTS J. L., LEVIN N., BLUM M. Corticotropin response to removal of releasing factors and corticosteroids in vivo. *Endocrinol*. 1985, 117: 2190-2197.
 35. DAVIS M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Tips*. 1992, 13: 35-41.
 36. DEAKIN J. F. W. Distinct roles of 5HT subsystems in panic, anxiety and depression. In G. RACAGNI, N. BRUNELLO, T. FUKUDA (Edits), *Biol Psych*. Amsterdam: Elsevier Science, 1991.
 37. DEKLOET E. R., VREUGDENHIL E., OITZL M. S., JOELS M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*.

- 1998, 19: 269-301.
38. DINAN T. G. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry*. 1994, 164: 365-371.
39. DOLAN R. J., CALLOWAY S. P., FONAGY P., DE SOUZA F. V. A., WAKELING A. Life events, depression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Br J Psychiatry*. 1985, 147: 429-433.
40. DROUIN J., SUN Y., CHAMBERLAND M., GAUTHIER Y., DE LEAN A., NEMER M., SCHMIDT T. Novel glucocorticoid receptor complex with DNA element of the hormone-repressed POMC gene. *Embo J*. 1993, 1: 145-156.
41. DUMAN R. S., HENINGER G. R., NESTLER E. J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997, 54: 597-606.
42. DUNN A. J., BERRIDGE C. W. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress response? *Brain Res Rev*. 1990, 15: 71-100.
43. EICHENBAUM H., OTTO L. The hippocampus: what does it do? *Behav Neural Biol*. 1992, 57: 2-36.
44. EVANS R. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*. 1988, 240: 889-895.
45. FANG V. S., TRICOU B. J., ROBERTSON A., MELTZER H. Y. Plasma ACTH and cortisol levels in depressed patients: relation to dexamethasone suppression test. *Life Sci*. 1981, 29: 931-938.
46. FARAJ B. A., OLKOWSKY Z. L., JACKSON R. T. Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol*. 1994, 16 (7): 561-567.
47. FARAJ B. A., OLKOWSKY J. L., JACKSON R. T. Prevalence of high serotonin uptake in lymphocytes of abstinent alcoholics. *Biochem Pharmacol*. 1997, 53-57.
48. FULLER R. W. Serotonergic stimulation of pituitary-adrenocortical function in rats. *Neuroendocrinol*. 1982, 32: 118-127.
49. GLOWINSKI J., TASSIN J. P., BLANC G., THIERRY A. M. The mesocortical dopaminergic systems. In MASON G. (Edit) *Rhinencéphale, Neurotransmetteurs et psychoses*. Paris: Elsevier, 1977.
50. GOLD P. W., GOODWIN F. K., CHROUSOS G. P. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to neurobiology of stress (part I). *N Eng J Med*. 1988a, 319 (6): 348-353.
51. GOLD P. W., GOODWIN F. K., CHROUSOS G. P. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to neurobiology of stress (part II). *N Eng J Med*. 1988b, 319 (6): 413-420.
52. GRAY T. S., CARNEY M. E., MAGNUSON D. J. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotropin release. *Neuroendocrinol*. 1989, 50 (4): 433-446.
53. HALBREICH U., ASNIS G. M., SCHINDELECKER R., ZUMOFF B., SWAMI NATHAN R. Cortisol secretion in endogenous depression. I. basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry*. 1985, 42: 904-908.
54. HENNINGER G. R. The role of serotonin in clinical disorders. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995.
55. HENRY J. P. biological basis of the stress response. *Integrative Physiology and Behavioral Science*. 1992, 27: 66-83.
56. HERMAN J. P., SCHAFER M. K.-H., YOUNG E. A., THOMPSON R., DOUGLASS J., AKIL H., WATSON S. J. Evidence of hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neurosci*. 1989, 9: 3072-3082.
57. HOFFMAN B. J., MEZEY E., BROWNSTEIN M. J. Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science*. 1991, 254 (5031): 579-80.
58. HOLSBOER F. Neuroendocrinology of mood disorders. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd., 1995.
59. HOLSBOER F. The corticosteroid hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacol*. 2000, 23 (5): 477-501.
60. HOPKINS D. A., HOLSTEGE G. Amygdala projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Ex Brain Res*. 1978, 32: 529-547.
61. IMPERATO A., ANGELUCCI L., CASSOLINI P,

- ZOCCHI A., PUGLISI-ALLEGRA S. Repeated stressful experiences differently affect limbic dopamine release during and following stress. *Brain Res.* 1992, 577: 194-199.
62. IVERSEN S. D. Brain dopamine systems and behavior. In IVERSEN L. L., IVERSEN S. D., SNYDER S. H. (Edits) *Handbook of psychopharmacology*. Vol 8. New York: Plenum Press. 1977.
 63. JACOBS W. J., NADEL L. Stress-induced recovery of fears and phobias. *Psychol Rev.* 1985, 92: 512-531.
 64. KANNER B. I., SCHULDINER S. Mechanism of transport and storage of neurotransmitters. *CRC Crit. Rev. Biochem.* 1987, 22: 1-38.
 65. KELLER-WOOD M. E., DALLMAM M. F. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev.* 1984, 5: 1-24.
 66. LAZARUS R. S., FOLKMAN S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer, 1984.
 67. LEDOUX J. E., IWATA J., CICCHETTI P., REIS D. J. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci.* 1988, 8: 2517-2529.
 68. LEDOUX J. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Op in Neurobiol.* 1992, 2: 191-197.
 69. LEDOUX J. *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon & Schuster, 1996.
 70. MAES M., MELTZER H. Y. The serotonin hypothesis of major depression. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd, 1995.
 71. MALKOSKI S., DORIN R. Composite glucocorticoid regulation at a functionally defined negative glucocorticoid response element of the human corticotropin-releasing hormone gene. *Mol Endocrinol.* 1999, 19: 1629-1644.
 72. MCEWEN B. S., DAVIS P. G., PARSONS B. The brain as a target for steroid hormone action. *Ann Rev of Neurosci.* 1979, 2: 65-112.
 73. MCEWEN B. S., DE KLOET E. R., ROSTENE W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev.* 1986, 66 (4): 1121-1188.
 74. MCEWEN B. S., BRINTON R. E. Neuroendocrine aspects of adaptation. *Prog in Brain Res.* 1987, 72: 11-26.
 75. MCEWEN B. S., SAPOLSKY R. M. Stress and cognitive function. *Curr Op in Neurobiol.* 1995, 5: 205-216.
 76. MCEWEN B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Eng J of Med.* 1998, 338: 171-179.
 77. MELTZER H. Y., LOWY M. T. The serotonin hypothesis of depression. In MELTZER H. (Edit) *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press. 1987.
 78. MOKRANI M. C., DUVAL F., CROCQ M. A., BAILEY P., MACHER J. P. HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. *Psychoneuroendocrinology.* 1997, 22 (1001): S63-S68.
 79. MOKOWITZ O. M., REUS V. I., MANFREDI F., INGBAR J., BRIZENDINE L., WEINGARTNER H. Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression. *Am J Psychiat.* 1993, 150: 810-812.
 80. MUNCK A., GUYRE P. M., HOLBROOK N. J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Rev.* 1984, 5: 25-55.
 81. MURPHY B. E. P., DHAR V., GHARDIRIAN A. M., CHOUINARD D., KELLER R. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmac.* 1991, 11: 121-126.
 82. MURPHY B. E. P. Antigluccorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology.* 1997, 22 (1001): S125-S132.
 83. NEMEROFF C. B., WIDERLOV E., BISSETTE G., WALLEUS H., KARLSSON I., EKLUND K., KLITS C. D., LOOSEN P. T., VALE W. Elevated concentrations of corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 1984, 226: 1342-1344.
 84. OTTENWELLER J. E., NATELSON B. H., PITMAN D. L., DRASTAL S. D. Adrenocortical and behavioral responses to repeated stressors: toward an animal model of chronic stress and stress-related mental illness. *Biol Psychiatry.* 1989, 26: 829-841.

85. OWENS M. J., NEMEROFF C. B. The role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 1994, 40: 288-295.
86. PEETERS B. W. M. M., BROEKKAMP C. L. E. Involvement of corticosteroids in the processing of stressful life-events. A possible implication for the development of depression. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 1994, 49 (4-6): 417-427.
87. PFAHL M. Nuclear receptor/AP-1 interaction. *Endocrinol. Rev.* 1993, 14: 651-658.
88. POST J. M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1992, 149: 999-1010.
89. PUGLISI-ALLEGRA S. CABIB S. Effects of defeat on dopamine metabolism in different brain areas of the mouse. *Aggress Behav.* 1990, 16: 271-284.
90. REICHEL R. R., JACOB S. T. Control of gene expression by lipophilic hormones. *FASEB J.* 1993, 7: 427-436.
91. REUS V. I., WOLKOWITZ O. W., FREDERICK S. Antigluco-corticoid treatments in psychiatry. *Psychoneuroendocrinol.* 1997, 22 (1001): S121-S124.
92. ROBBINS T. W., EVERITT B. J. Central norepinephrine neurons and behavior. In BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Edits) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress.* New York: Raven Press Ltd., 1995.
93. ROCK J. P., OLDFIELD E. H., SCHULTE H. M., GOLD P. W., KORBLITH P. L., LORIAUX L., CHROUSOS G. P. Corticotropin releasing factor administered into the ventricular CSF stimulates the pituitary-adrenal axis. *Brain Res.* 1984, 332 (2): 365-368.
94. ROD A., GOLD P. W., PICKAR D., WOLKOWITZ O. M., CHROUSOS G. P., PAUL S. M. Pre- and post-dexamethasone plasma ACTH levels in depressed patients and normal controls. *J Affect Disord.* 1986, 10: 95-99.
95. ROGAN M. T., LEDOUX J. Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. *Cell.* 1996, 85: 469-475.
96. ROTH K. A., MEFFORD I. M., BARCHAS J. D. Epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin: differential effects on acute and chronic stress on regional brain amines. *Brain Res.* 1982, 239: 417-424.
97. ROY A., PICKAR D., PAUL S., DORAN A., CHROUSOS G. P., GOLD P. W. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry.* 1987, 144: 641-645.
98. SAPOLSKY R., MCEWEN B. S. Down-regulation of neural corticosterone receptors by corticosterone and dexamethasone. *Brain Res.* 1985, 339: 161-165.
99. SAPSE A. Cortisol, high cortisol diseases and anti-cortisol therapy. *Psychoneuroendocrinol.* 1997, 22 (1): S3-S10.
100. SCHEIDEREIT C., KRAUTER P., VON DER AHE D., JANICH S., RABENAU O., CATO A. C., SUSKE G., W ESTPHAL H. M., BEATO M. Mechanism of gene regulation by steroid hormones. *J Steroid Biochem.* 1986, 24 (1): 19-24.
101. SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936, 138, 32.
102. SELYE H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol.* 1946, 6: 117-230.
103. SELYE H. *The physiology and pathology of exposure to stress.* Montreal: Acta, 1950.
104. SELYE H. *Stress in health and disease.* Boston, MA: Butterworths, 1976.
105. SELYE H. *The stress of life.* New York: McGraw-Hill, 1978.
106. SMELIK P.G. Adaptation and brain function. *Prog in Brain Res.* 1987, 72: 3-9.
107. STONE E. A. Stress and catecholamines. In FRIEDHOF A. J. (Edits) *Catecholamines and behavior.* Vol. 2. New York: Plenum Press, 1975.
108. SWANSON L. W., SAWCHENKO P. E. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann Rev Neurosci.* 1983, 6: 269-324.
109. TAFET G. E., TOISTER-ACHITUV M., SHINITZKY M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cognitive, Affective, and Behavior, Neuroscience.* 2001, 1(1): 96-104.
110. TAFET G. E., IDOYAGA-VARGAS V. P., ABULAFIA D. P., CALANDRIA J. M., ROFFMAN S. S., CHIOVETTA A., SHINITZKY M. Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cognitive, Affective, and Behavioral*

- Neuroscience*. 2001, 1(4): 388-393.
- 111.TAFET G. E., BERNARDINI R. Psychoneuro-endocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003, 27: 893-903.
- 112.TAFET G. E., FEDER D. J., ABULAFIA D. P., ROFFMAN S. S. Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Response to Cognitive Therapy in Patient with Generalized Anxiety Disorder. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2005, 5 (1):37-40.
- 113.THAKORE J. H., DINAN T. Cortisol synthesis inhibition: a new treatment strategy for the clinical and endocrine manifestations of depression. *Biological Psychiatry*. 1995, 37: 364-368.
- 114.TRUSS M., BEATO M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocr Rev*. 1993, 14(4): 459-79.
- 115.VALENTINO R. J., FOOTE S. L., PAGE M. E. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress response. *Ann N Y Acad Sci*. 1993, 697: 171-187.
- 116.WALLACE D. M., MAGNUSON D. J., GRAY T. S. The amygdalo-brainstem pathway: selective innervation of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cells in the rat. *Neurosci Lett*. 1989, 97(3): 252-258.
- 117.WILLNER P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. *Brain Res Rev*. 1983, 6: 225-236.
- 118.ZACHARCO R. M., ANISMAN H. Stressor-induced anhedonia and the mesolimbic system. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 1991, 15: 391-405.