

INTERACCIONES NEUROENDOCRINOINMUNOLÓGICAS

Lenin Pavón Romero*, María Eugenia Hernández*, Frida Loría Salinas*, Gabriel Sandoval López*

SUMMARY

For 20 years, a great number of clinical and experimental evidence have shown the existence of a constant and bi-directional communication between the neuroendocrine system and the immune response, called neuroendocrine-immune (NEI) interactions. These interactions help the homeostasis maintenance to stressful stimuli, whether they are physical or systemic bacterial, viral or parasitical infections, as well as tissular injuries or psychological stress, that is secondary to the individual's perception and processing.

Stress is a physicochemical or emotional process that induces tension. This process promotes the release of proinflammatory cytokines, hormones such as the corticotrophin-release hormone (CRH) and cortisol, and a wide number of neurotransmitters that are together responsible for some behavioral alterations.

Both systemic and psychological stress elicits an equivalent response in an organism, but acute stressors have effects considered beneficial, while chronic stressors have nocive effects.

The adaptative response of the organism to a stressful stimulus consists of an increase of the sera levels of proinflammatory cytokines like tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukine (IL)-1 and IL-6, produced by immune response cells like the lymphocytes and macrophages. When this proinflammatory cytokines reach a 10nM concentration, they bind to their receptors and can stimulate the Central Nervous System (CNS). Although the brain has specific cytokine receptors located in different anatomical regions, the most densely one is the hippocampus. In addition to the existence of a great number of cytokine receptors in the brain, this organ has the capacity to synthesize and secrete *in situ* a wide variety of cytokines, ability that makes it susceptible of being stimulated by both systemic and *in situ* produced cytokines.

The activity of the NEI interactions starts when systemic or psychological stressful stimuli lead to the release of proinflammatory cytokines. When these reach a 10nM concentration, they bind to their specific brain receptors, following different neural pathways and a cascade of events is thus triggered: 1) Neuroimmune events initiate the cytokine release within the brain, 2) neurochemical events initiate the release of neurotransmitters, such as norepinephrine (NE) and serotonin (5HT), 3) neuroendocrine events beginning with CRH secretion

activate the hipotalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. The activity of the axis finishes when cortisol and anabolic androgens, such as dehydroepiandrosterone (DHEA), are released into the blood stream. All the previous events lead ultimately to 4) behavioral changes known as "sickness behavior".

Both cortisol and DHEA have specific receptors in almost every cell, particularly those of the immune response like the T lymphocytes, which are highly susceptible to variations in the circulating levels of these molecules. At low concentrations and during short periods of time, cortisol acts as an immunostimulant, especially for a T lymphocyte subset known as T-helper 2 (TH2), involved in the humoral immune response, mainly mediated by antibodies. On the other hand, DHEA positively stimulates the T lymphocyte subset called T-helper 1 (TH1), which favors the cellular immune response.

The difference between TH1 and TH2 lymphocyte subsets lies in the profile of cytokines secreted by each one. TH1 cells secrete proinflammatory cytokines, such as IL-1, TNF- α and IL-6, while TH2 cells secrete antinflammatory cytokines, such as IL-10, IL-13 and IL-4, that are antagonist to those secreted by TH1 cells. The antagonism between cytokines is an important point of balance for the immune system and the NEI interactions.

Cortisol also has a high density of brain receptors located mainly in the hippocampus. Under normal conditions, when the stressful stimulus disappears, proinflammatory cytokine production decreases and cortisol leads the NEI interactions to the basal condition again.

The long-term presence of stressful stimuli causes the chronic increase of circulating cortisol, resulting in an impairment of the NEI interactions, which can originate infectious, chronic or autoimmune diseases, as well as psychiatric disorders like depression, schizophrenia, Alzheimer's disease and anorexia.

Every one of us faces a series of systemic and psychological stressful stimuli all through our lives. The intensity and duration of those stimuli will depend on our capacity to cope with them; this capacity is sustained by our genetic background and the learning provided by our social and environmental experiences.

During these last years, the study of the NEI interactions has acquired great interest because the knowledge generated within this area will allow the development of new and efficient therapeutical approaches to improve and control several physical and psychiatric disorders.

*Laboratorio de Psicoimmunología. Subdirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México DF, e-mail: lkuriaki@imp.edu.mx .
Recibido: 17 de diciembre de 2003. Aceptado: 25 de febrero de 2004.

Key words: Stress, cytokines, cortisol, receptors and neuroendocrine-immune interactions.

RESUMEN

Desde hace 20 años, gran número de evidencias experimentales y clínicas ha demostrado la existencia de una comunicación constante y bidireccional entre el sistema neuroendócrino y la respuesta inmunológica. Esta comunicación se denomina “interacciones neuroendocrino-inmunológicas” (NEI), mismas que nos permiten mantener la homeostasis ante los estímulos estresantes, tanto de tipo sistémico –lesiones tisulares, infecciones mediadas por bacterias, virus y parásitos– como de tipo psicológico, secundarios a la percepción y procesamiento del estímulo por cada individuo.

El estrés es un proceso fisicoquímico o emocional inductor de una tensión, que favorece la liberación de: a) las citocinas proinflamatorias, b) la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y c) el cortisol, así como de un amplio grupo de neurotransmisores que inducen, en su conjunto, la aparición de alteraciones conductuales. La respuesta ante el estrés físico o psicológico que el organismo elabora es equivalente. Los estímulos estresantes agudos tienen efectos que pueden considerarse como veniales. Sin embargo, cuando éstos se mantienen por un periodo prolongado se vuelven nocivos y generan la aparición de alteraciones indeseables.

El organismo inicia una respuesta adaptativa ante los estímulos estresantes que consiste en una elevación de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias –factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-6 e IL-1–, producidas por las células de la respuesta inmunológica, como los linfocitos y macrófagos. Al alcanzar una concentración de 10nM, estas citocinas proinflamatorias son capaces de unirse a sus receptores y estimular al Sistema Nervioso Central (SNC).

El cerebro tiene receptores para estas moléculas distribuidos en diferentes regiones anatómicas, aunque la mayor densidad de éstos se encuentra principalmente en el hipocampo. Además de que se ha identificado que en el cerebro hay gran variedad de receptores de citocinas, éste tiene la capacidad de sintetizar y secretar *in situ* una amplia gama de citocinas, lo que lo convierte en un órgano susceptible de ser estimulado tanto por las citocinas sistémicas como por las producidas *in situ*.

Cuando las citocinas alcanzan una concentración 10nM, se unen a sus receptores específicos en el cerebro y, por medio de vías fisiológicas diferentes, inducen la generación de los siguientes procesos: 1) neuroinmunológicos, que activan la liberación de citocinas en el cerebro mismo; 2) neuroquímicos, que empiezan con la liberación de neurotransmisores, como la norepinefrina y la serotonina; 3) neuroendocrinos, que se inician con la secreción de la CRH, la cual activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA), lo que a su vez induce la liberación de cortisol y andrógenos anabólicos, como la dehidroepiandrosterona (DHEA), los cuales en su conjunto llevan a 4) cambios conductuales denominados “conducta de enfermedad” (*sickness behavior*).

Tanto el cortisol como la DHEA tienen receptores específicos en casi todas las células del organismo, particularmente en las células de la respuesta inmunológica, como los linfocitos T, los cuales son altamente susceptibles a las variaciones de los niveles circulatorios del cortisol y de la DHEA. Cabe señalar que el cortisol actúa como inmunoestimulante a concentraciones bajas durante lapsos cortos, estimulando una subpoblación específica de linfocitos T conocida como linfocitos cooperadores tipo 2 (TH2), que par-

ticipan en una respuesta inmunológica de tipo humoral, principalmente mediada por anticuerpos.

La DHEA estimula de forma positiva las células T, que pertenecen a una subpoblación linfocitaria denominada linfocitos cooperadores tipo 1 (TH1), que favorecen una respuesta inmunológica de tipo celular. La diferencia entre las subpoblaciones linfocitarias TH1 y TH2 radica en el perfil de citocinas que son secretadas por cada una de ellas. Las células TH1 secretan citocinas proinflamatorias como la IL-1, TNF- α e IL-6, en tanto que las TH2 secretan citocinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 e IL-13, que son antagónicas a las secretadas por las TH1. Este antagonismo presente entre las citocinas es un punto de regulación del sistema inmunológico dentro de las interacciones NEI.

El cortisol tiene una alta densidad de receptores en el cerebro ubicados principalmente en el hipocampo, mismos que son sensibles a las variaciones de los niveles en circulación de este glucocorticoide. En condiciones normales, al desaparecer el estímulo estresante disminuye la producción de citocinas proinflamatorias y el cortisol lleva de nuevo, a través de sus receptores específicos, las interacciones NEI a su estado basal.

Cuando los estímulos estresantes de nuestro entorno físico o psicológico se vuelven crónicos, provocan que los niveles de cortisol se mantengan elevados, con lo que inducen una disregulación de las interacciones NEI, lo que nos hace susceptibles a la aparición de enfermedades infecciosas, crónicas o autoinmunes, al igual que de padecimientos psiquiátricos como la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer o trastornos de la alimentación como la anorexia. Esta susceptibilidad dependerá de nuestro fondo genético y del aprendizaje adquirido de nuestro entorno ambiental y social.

Es por ello que el estudio de las interacciones NEI ha adquirido gran interés en los últimos años. El conocimiento que se desprenda de su investigación permitirá el desarrollo de terapéuticas novedosas y eficientes para el manejo de padecimientos físicos y mentales.

Palabras clave: Estrés, citocinas, cortisol, neurotransmisores, e interacciones neuroendocrino-inmunológicas.

INTRODUCCIÓN

Los órganos y sistemas que conforman el cuerpo humano llevan a cabo sus funciones de manera coordinada a través de interacciones que mantienen la homeostasis del mismo (31).

En años recientes, el conocimiento sobre la comunicación entre los sistemas neuroendócrino e inmunológico se ha incrementado y así hemos podido conocer, con mayor detalle, para qué sirve y cómo se lleva a cabo esta comunicación.

Las interacciones NEI (figura 1) son una compleja red de moléculas mediada por citocinas, hormonas y neurotransmisores, y por los receptores de estas moléculas, que en su conjunto nos permiten mantener la homeostasis ante estímulos estresantes, tanto físicos como psicológicos (30, 42). El eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA) es la columna vertebral de estas interacciones (23).

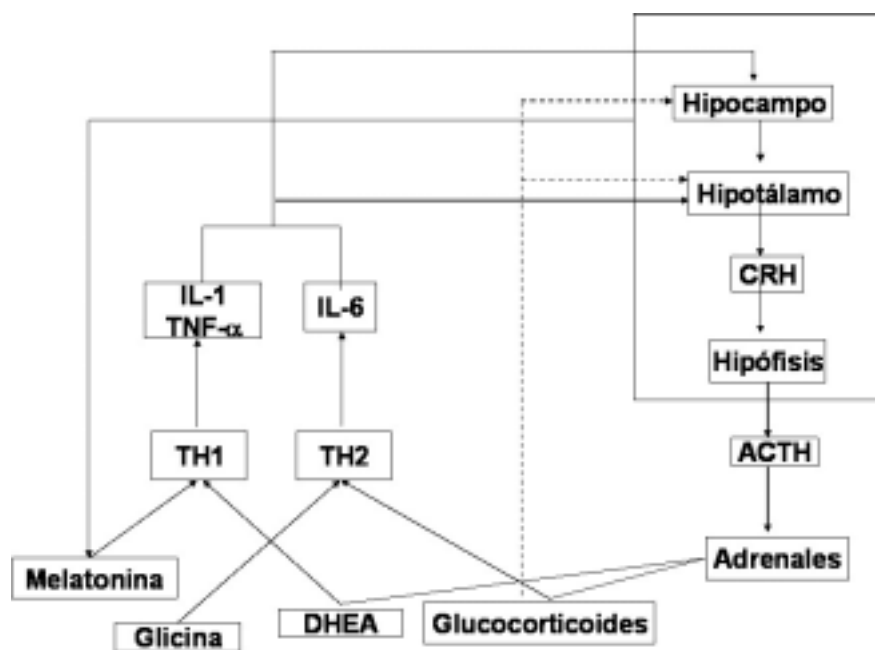


Fig. 1. Representación esquemática de las interacciones neuroendocrinoinmunológicas. Las interacciones NEI están mediadas por citocinas, hormonas, neurotransmisores y receptores específicos para cada una de estas moléculas y tienen efectos sistémicos y conductuales.

Cuando estas interacciones están desreguladas, las implicaciones clínicas que se pueden presentar abarcan aspectos físicos y conductuales, que se aprecian en patologías tan variadas como el estrés postraumático, la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y trastornos de la alimentación como la anorexia (2, 5, 11, 26, 38). Estos cuadros clínicos tienen en común un componente inflamatorio mediado por las citocinas (25).

EL ESTRÉS

El estrés es un proceso fisicoquímico o emocional inductor de una tensión, misma que favorece la liberación de una variedad de moléculas solubles (33), entre las que destacan las citocinas proinflamatorias (3), hormonas como la CRH y el cortisol (20, 29, 36), así como un amplio grupo de neurotransmisores (9, 16, 50) que en conjunto generan alteraciones conductuales (11) necesarias para enfrentar dicho estímulo. Estos estímulos estresantes pueden ser de tipo físico o sistémico –lesiones titulares, infecciones por bacterias, virus y parásitos–, y de tipo psicológico, donde participan procesos secundarios a la percepción de cada individuo.

Cabe señalar que tanto el estrés sistémico como el psicológico inducen una respuesta equivalente en el organismo (17).

Los estímulos estresantes pueden presentarse de manera aguda o crónica. Los efectos inducidos por un estímulo estresante agudo pueden considerarse como veniales por inducir bajos niveles de cortisol circulante durante periodos cortos; al desaparecer el estímulo estresante, los glucocorticoides llevan las interacciones NEI a su estado basal (17). Sin embargo, si este estímulo estresante se mantiene por un periodo prolongado, puede provocar alteraciones indeseables en el individuo como resultado de los altos niveles circulantes de cortisol (12), que afectan tanto al sistema neuroendócrino (32) como a la respuesta inmunológica (40) (cuadro 1), lo que a su vez induce la desregulación de las interacciones NEI.

CITOCINAS EN LAS INTERACCIONES NEI

En presencia de un estímulo estresante, se elevan los niveles circulantes de las citocinas proinflamatorias (23). En general, las citocinas son glicoproteínas que se generan en diferentes células del organismo, incluido el

CUADRO 1
Efecto del estrés en el cerebro y sobre la respuesta inmunológica

Estrés	Concentración de cortisol	Tiempo de duración	Efecto sobre la respuesta inmunológica	Efecto en el cerebro
Agudo	Baja	Corto	+	Sensibilización
Crónico	Alta	Largo	-	Apoptosis

tejido nervioso. Su peso molecular es mayor a 12 kDa y tienen la característica de modular la actividad de las células involucradas en la respuesta del sistema inmunológico a través de sus propiedades de pleiotropía, redundancia, sinergia y antagonismo; funcionan como inmunomoduladores (52) y neuromoduladores (10).

El efecto de las citocinas es dosis-dependiente. Si la concentración está en el nivel de 1nM, los efectos son locales y, si aumenta a 10nM, los efectos son sistémicos y conductuales (1, 48). Un punto de regulación importante para la respuesta inmunológica y para las interacciones NEI es el antagonismo presente en las citocinas.

Una de las fuentes principales de las citocinas son las células de la respuesta inmunológica, entre las que se encuentran los linfocitos T CD4+, conocidos como linfocitos cooperadores (TH). Estas células secretan diferentes citocinas y, dependiendo de su tipo, se clasifican en linfocitos cooperadores tipo I (TH1) o TH2. Entre las citocinas proinflamatorias que caracterizan una respuesta tipo TH1, se encuentran la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ . Por su parte, la respuesta tipo TH2 se caracteriza por la secreción de citocinas antiinflamatorias como la IL-5 e IL-4. Las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias son antagónicas y, dependiendo del equilibrio que se establezca entre ellas, dependerá la eficiencia de la respuesta inmunológica que desarrolle cada individuo (52). En el cerebro existen receptores para las citocinas y, dependiendo de su concentración (10nM), estas moléculas pueden estimular la liberación de neurotransmisores (16) y hormonas en el cerebro (10), lo que repercute conductualmente (25).

LAS CITOCINAS EN EL CEREBRO

El cerebro tiene la capacidad de sintetizar y secretar una amplia variedad de citocinas y cuenta con receptores específicos para éstas (47), distribuidos en las diferentes regiones anatómicas del mismo (cuadro 2). La estimulación de estos receptores pueden efectuarla tanto las citocinas secretadas *in situ* como las de origen sistémico.

Aunque aún no se ha determinado la manera en que las citocinas sistémicas estimulan el cerebro, existen cuatro hipótesis que sugieren sus mecanismos de acción (3).

La primera sugiere la difusión pasiva de las citocinas al cerebro en los sitios circunventriculares, carentes de barrera hematoencefálica (8, 39); la segunda propone la existencia de receptores específicos en la barrera hematoencefálica, que al unirse con su citocina específica en el endotelio vascular cerebral induce la genera-

CUADRO 2
Citocinas secretadas en el cerebro

Citocina	Secretada en el cerebro	Receptores en el cerebro
Interferón- α	✓	✓
Interferón- β	✓	✓
Interferón- γ	✓	✓
Factor de necrosis tumoral - α	✓	✓
Factor de necrosis tumoral - β	✓	✓
Factor estimulante de colonias granulocíticas	✓	?
Interleucina-1 α	✓	✓
Interleucina-1 β	✓	✓
Interleucina-2	✓	✓
Interleucina-3	✓	✓
Interleucina-4	✓	?
Interleucina-5	✓	?
Interleucina-6	✓	✓
Interleucina-8	✓	✓
Interleucina-10	✓	✓
Interleucina-12	✓	?

ción de óxido nítrico y prostaglandinas, que llevan a la secreción de citocinas *in situ* por los astrocitos y la microglia (18, 28, 35). La tercera postula la existencia de transportadores para las citocinas que permiten el cruce de la barrera hematoencefálica (8, 22, 25), y la cuarta sugiere el uso de terminaciones nerviosas aferentes vagales desde los sitios donde las citocinas son secretadas hasta el cerebro (14, 27, 49). Existen evidencias experimentales que sugieren que el cortisol utiliza esta vía para señalar las zonas de inflamación al cerebro (40).

La estimulación del cerebro, mediada por las citocinas, genera en él efectos inmunológicos como la secreción *in situ* de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α ; efectos neuroquímicos como el aumento en la secreción de la norepinefrina (NE), la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA); efectos neuroendócrinos como la liberación de CRH que conduce a la activación del eje HHA, que culmina con la liberación de cortisol y DHEA (11). Este conjunto de variaciones induce la aparición de efectos conductuales como un incremento en el sueño y una disminución de la actividad sexual y el apetito (13, 25).

FENÓMENO DE SENSIBILIZACIÓN

Además de inducir la aparición de efectos neuroquímicos y conductuales inmediatos, los estímulos estresantes también influyen en las respuestas del organismo ante eventos posteriores (24). De hecho, estos estresores preparan a los sistemas biológicos para que, ante una exposición posterior a los mismos, se produzca una respuesta aumentada, lo que se conoce como fenómeno de sensibilización (4). Dado que las citocinas inducen efectos neuroquímicos similares a los provocados por el estrés psicológico, se debería con-

siderar que las alteraciones en los niveles de las citocinas y la sensibilización a los efectos de éstas pueden contribuir a predisponer nuestro organismo a padecer infecciones, enfermedades crónicas y trastornos psiquiátricos como los antes mencionados. Así como las moléculas que median el estrés, las citocinas, como la IL-1 β y TNF- α , inducen la sensibilización de la actividad del eje HHA, de tal forma que una reexposición del eje a las citocinas resulta en una actividad neuropeptídica y hormonal aumentada en el cerebro (5). Esta respuesta no sucede de manera indiscriminada, pues su aparición es característica en individuos que no son capaces de adquirir o generar los mecanismos físicos y las “estrategias de afrontamiento” para manejar el estrés de manera adecuada.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENALES

Por permitir la canalización de los procesos neuroquímicos y neuroendocrinológicos para convertirlos en procesos sistémicos, el eje HHA se puede designar como la columna vertebral de las interacciones NEI (23).

La estimulación del cerebro, a través de las citocinas, tiene efectos neuroendócrinos directamente vinculados con el funcionamiento del eje HHA, como lo propone Stokes (46), apoyado en los hallazgos de varios autores (15, 19, 34, 37, 41). En general, el funcionamiento del eje HHA está dado por la secreción en cascada de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo. A su vez, ésta induce la secreción de la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) por la hipófisis, la cual estimula las glándulas adrenales. Estas son el brazo efector del eje HHA, para secretar glucocorticoides, andrógenos anabólicos y mineralocorticoides (40). Este proceso en cascada se genera de forma normal y mantiene la homeostasis. Sin embargo, cuando las citocinas producidas en el cerebro o de manera sistémica alcanzan una concentración suficiente para estimular a sus receptores ubicados en el hipotálamo e hipófisis, inducen una sobreactivación del eje HHA que genera un incremento en los niveles de las hormonas secretadas por él mismo (10, 40).

Los glucocorticoides (cortisol) y andrógenos anabólicos (DHEA) son inmunomoduladores que estimulan de manera específica las subpoblaciones linfocitarias por medio de los receptores ubicados en los linfocitos TH1 y TH2 (6), mismos que producen las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente. Por lo tanto, una activación mayor del eje HHA induce un aumento en la estimulación específica de las subpoblaciones de linfocitos. El circuito descrito aquí

es sólo uno de los que conforman las interacciones NEI. El otro es paralelo y está dado por un aumento en la secreción de los neurotransmisores en el cerebro, secundario a la estimulación por citocinas. Un neurotransmisor como la glicina (50) y un neuromodulador como la hormona melatonina (21) tienen efectos inmunomoduladores, por la presencia de receptores específicos ubicados en las subpoblaciones de linfocitos TH1 y TH2, con lo que se completa el circuito (figura 1).

Además de surtir el efecto anteriormente mencionado, los glucocorticoides son el regulador negativo de estas interacciones. Ellos evitan la sobreactivación del eje HHA, estimulando negativamente al hipocampo y al hipotálamo, estructuras fundamentales en el funcionamiento y regulación del eje (23). Sin embargo, estas estructuras son susceptibles a las variaciones en los niveles de glucocorticoides. Estos pueden llegar a ser tan elevados en el estrés crónico que pueden inducir apoptosis en estas regiones y con ello generar importantes repercusiones clínicas, como la disminución del volumen hipocampal, así como la desregulación de las interacciones NEI (13, 19, 43-45).

SALUD Y ENFERMEDAD

Como ya se mencionó, las interacciones NEI nos permiten afrontar los estímulos estresantes de nuestro entorno a través de la liberación de un conjunto de mediadores solubles y de sus receptores. El nivel de eficiencia de estas interacciones está dado por nuestro fondo genético. Sin embargo, cuando los estímulos estresantes son crónicos, las interacciones NEI se desregulan, por lo que su funcionamiento se ve disminuido y a consecuencia de ello hay un incremento de la susceptibilidad a la aparición de enfermedades físicas de tipo infeccioso, cardiovascular, alérgico, autoinmune, así como de cáncer, embolias, choque séptico y enfermedades inflamatorias. También se presentan padecimientos de tipo psiquiátrico como la depresión, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de la alimentación como la anorexia, todas ellas con un importante componente inflamatorio.

Se ha descrito en varios estudios clínicos que la administración de citocinas a pacientes con padecimientos como el cáncer y las infecciones virales, induce la aparición de síntomas de tipo psiquiátrico (cuadro 3). Esto sugiere que algunos de los síntomas que manifiestan los pacientes con padecimientos psiquiátricos pueden ser secundarios a sus niveles de citocinas circulantes.

De esta manera, la respuesta inmunológica en los pacientes con padecimientos psiquiátricos se encuen-

CUADRO 3
Efectos psiquiátricos inducidos por citocinas

Citocina	Efecto
Interferón- α	Fatiga, depresión, trastornos del pensamiento, psicosis e ideación suicida
Interferón- β	Fatiga, depresión, trastornos del pensamiento, psicosis e ideación suicida
Interferón- γ	Fatiga, depresión, trastornos del pensamiento, psicosis e ideación suicida
Factor de necrosis tumoral- α	Anorexia y fatiga
Interleucina-1	Somnolencia, confusión y alucinaciones
Interleucina-2	Confusión, delirios, depresión y psicosis

tra alterada y su evaluación y repercusión, en los niveles sistémico y conductual, nos permitirá conocer en su dimensión real los efectos que tiene la respuesta inmunológica en la conducta y en las enfermedades mencionadas.

En los últimos años, nuestro conocimiento sobre las interacciones NEI ha generado información valiosa para profundizar en su estudio. Sin duda, en un futuro cercano, cuando poseamos más conocimientos sobre el tema, se podrán ofrecer nuevas alternativas terapéuticas al paciente con padecimientos crónicos o psiquiátricos para mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

- ABBAS A, LICHTMAN AH: Cellular and molecular immunology. WB Sanders Company. Philadelphia, 2000.
- ALTAMURA AC, BOIN F, MAËS M: HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(1):1-4, 1999.
- ANISMAN H, HAYLEY S, TURRIN N, MERALI Z: Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5(4):357-73, 2002.
- ANISMAN H, MERALI Z, HAYLEY S: Sensitization associated with stressors and cytokine treatments. *Brain Behav Immun*, 17(2):86-93, 2003.
- ANISMAN H, RAVINDRAN AV, GRIFFITHS J, MERALI Z: Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Molecular Psychiatry*, 4(2):182-8, 1999.
- ASHWELL JD, LU FW, VACCHIO MS: Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol*, 18:309-45, 2000.
- AXELSON DA, DORAISWAMY PM, MCDONALD WM, BOYKO OB, TUPLER LA y cols.: Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Research*, 47(2):163-73, 1993.
- BANKS WA, KASTIN AJ, DURHAM DA: Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood brain barrier. *Brain Research Bulletin*, 23:437-443, 1989.
- BERCZI I, CHALMERS IM, NAGY E, WARRINGTON RJ: The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clinical Rheumatology*, 10(2):227-57, 1996.
- BLACK PH: Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrob Agents Chemother*, 38(1):7-12, 1994.
- BREBNER K, HAYLEY S, ZACHARKO R, MERALI Z, ANISMAN H: Synergistic effect of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ; central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology*, 22(6):566-80, 1999.
- BREMNER JD: Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*, 45(7):797-805, 1999.
- BROWN ES, RUSH AJ, MCEWEN BS: Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implication for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21(4):474-84, 1999.
- DANTZER R, BLUTHE RM, CASTANON N, CHAUVET N, CAPURON L y cols.: Cytokine effects on behavior. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (eds.). *Psychoneuroimmunology*, 2:703-727, Academic Press, Nueva York, 2001.
- DUMAN RS, MALBERG J, THOME J: Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, 46(9):1181-91, 1999.
- DUNN AJ, WANG J, ANDO T: Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Advances Experimental Medical Biology*, 461:117-27, 1999.
- ESKANDARI F, STERNBERG EM: Neural-immune interactions in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 966:20-7, 2002.
- ESPOSITO P, GHEORGHE D, KANDERE K, PANG X, CONNOLLY R, JACOBSON S: Acute stress increases permeability of the blood-brain barrier through activation of mast cells. *Brain Research*, 888:117-127, 2001.
- FORGET H, LACROIX A, SOMMA M, COHEN H: Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J International Neuropsychology Society*, 6(1):20-9, 2000.
- FUCHS E, FLUGGE G: Modulation of binding sites for corticotropin-releasing hormone by psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 20(1):33-51, 1995.
- GARCIA-MAURINO S, GONZALEZ-HABA MG, CALVO JR, RAFII-EL-INDRISSI M cols: Melatonin enhances IL-12, IL-6 and INF-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type I lymphocytes and monocytes. *J Immunol*, 159(2):574-81, 1997.
- GUTIERREZ EG, BANKS WA, KASTIN AJ: Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J Neuroimmunology*, 47:169-176, 1993.
- HADDAD JJ, SAADE NE, SAFIEH-GARABEDIAN B: Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol*, 133(1-2):1-19, 2002.
- HAYLEY S, MERALI Z, ANISMAN H: Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress*, 6(1):19-32, 2003.
- KRONFOL Z, REMICK DG: Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 157(5):683-94, 2000.
- LAYE S, GHESUI G, CREMONA S, COMBE C, KELLY K y cols.: Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *American J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(1):493-498, 2000.
- MAIER SF, WATKINS LR: Cytokines for psychologists:

- implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105:83-107, 1998.
28. MARK KS, TRICKLER WJ, MILLER DW: Tumor necrosis factor-alpha induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *J Pharmacological Experimental Therapeutics*, 297:1051-1058, 2001.
 29. MARX C, EHRHART-BORNSTEIN M, SCHERBAUM WA, BORNSTEIN SR: Regulation of adrenocortical function by cytokines-relevance for immune-endocrine interaction. *Hormone Metabolism Research*, 30(6-7):416-20, 1998.
 30. MATAŁKA KZ: Neuroendocrine and cytokines-induced responses to minutes, hours, and days of mental stress. *Euroendocrinol Lett*, 24(5):283-92, 2003.
 31. MCEWEN BS, WINGFIELD JC: The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones Behavior*, 43:2-15, 2003.
 32. MCEWEN BS, GOULD EA, SAKAI RR: The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *British J Psychiatry (Supl 15)*:18-23, 1992.
 33. MCEWEN BS, STELLAR E: Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 153(18):2093-101, 1993.
 34. MCEWEN BS: Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Molecular Psychiatry*, 2(3):255-62, 1997.
 35. MERRIL JE, BENVENISTE EN: Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends Neuroscience*, 8:331-338, 1996.
 36. NUSSDORFER GG, MAZZOCCHI G: Immune-endocrine interactions in the mammalian adrenal gland: facts and hypotheses. *International Review Cytology*, 183:143-84, 1988.
 37. OHL F, MICHAELIS T, VOLLMANN-HONSDORF K, KIRSCHBAUM C, FUCHS E: Effects of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*, 25(4):357-63, 2000.
 38. PROLO P, LICINIO J: Cytokines in affective disorders and schizophrenia: new clinical and genetic findings. *Mol Psychiatry*, 4(4):396, 1999.
 39. QUAGLIARELLO VJ, WISPLWEY B, LONG WJ Jr, SHELD WM: Recombinant interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. *J Clinical Investigations*, 87:1360-1366, 1991.
 40. ROOK GA: Glucocorticoids and immune function. *Baillieres Best Practical Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 13(4):567-81, 1999.
 41. SHELINE YI, SANGHAVI M, MINTUM MA, GADO MH: Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neuroscience*, 19(12):5034-43, 1999.
 42. SHERIDAN JF, DOBBS C, JUNG J, CHU X, KONSTANTINOS A y cols.: Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity. *Ann N Y Acad Sci*, 1(840):803-8, 1998.
 43. STEFFENS DC, BYRUM CE, MCQUOID DR, GREENBERG DL, PAYNE ME y cols.: Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*, 48(4):301-9, 2000.
 44. STERNBERG EM: Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Prog Brain Res*, 122:35-42, 2000.
 45. STERNBERG EM: *The Balance Within: The Science Connecting Health and Emotions*. W.H. Freeman & Co. Nueva York, 2000.
 46. STOKES PE: The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *European Neuropsychopharmacology*, (5 Supl):77-82, 1995.
 47. SZELENYI J: Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*, 54(4):329-38, 2001.
 48. TURNBULL AV, RIVIER C: Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain, Behavior Immunology*, 9(4):253-75, 1995.
 49. WATKINS LR, MAIER SF, GOEHLER LE : Cytokine-to-brain communication: a review, analysis of alternative mechanisms. *Life Science*, 11:1011-1026, 1995.
 50. WHEELER MD, IKEJEMA K, ENOMOTO N, STACKLEWITZ RF, SEABRA V y cols.: Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci*, 56(9-10):843-56, 1999.
 51. WILDER RL, GRIFFITHS MM, CANNON GW, CASPI R, GULKO PS y cols.: Genetic factors involved in central nervous system/immune interactions. *Adv Exp Med Biol*, 493:59-67, 2001.
 52. WILLIAM EP: *Fundamental immunology*. Lippincott-Raven Publishers. Cuarta edición, Philadelphia, 1999.