

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS EN LA DEPRESIÓN

CARMEN NAVAS, DELIANA ZAPATA

DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL ESCUELA DE MEDICINA, FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
UNIVERSIDAD DE CARABOBO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ANGEL LARRALDE, UNIVERSIDAD DE CARABOBO.

RESUMEN

Existe evidencia que el sistema inmune puede modular tanto los neurotransmisores a nivel central como la respuesta endocrina, interrelación que explicaría los síntomas de la depresión. Se analizaron una serie de investigaciones que relacionaban la depresión y función inmune predominando hallazgos heterogéneos. Se ha descrito un patrón de citoquinas similar al del cáncer, como posible perfil depresivo carcinógeno de las citoquinas. Por otro lado, existe una hiperfunción del eje hipotálamo, hipófisis suprarrenal con alteración de la retroalimentación negativa. A pesar de estos avances, existe controversia acerca de la relación causal entre el estado pro inflamatorio y las alteraciones conductuales de la depresión, necesitando esclarecer si los cambios inmunológicos son directamente responsables de la alteración de los neurotransmisores a nivel central. Se reportó cómo diversos antidepresivos modifican la hiperactividad del eje y modifican la inmunidad humoral y celular, abriendo la posibilidad de modular la respuesta inmune a través de estos fármacos.

PALABRAS CLAVE: Depresión, antidepresivos, función inmune, citoquinas, cortisol, eje, hipotálamo, hipófisis, suprarrenal.

SUMMARY

There is evidence that immune system modulates neurotransmitters at central level as well as the endocrine response, interrelation that would explain the depression symptoms. A series of investigations that related the depression and immune function was analyzed, predominating heterogeneous findings. A pattern of cytokines has been described as similar as the one of cancer, suggesting a depressive carcinogenic cytokines profile. On the other hand, a hyperfunction of the hypothalamus, hypofysis adrenal axis, with alteration of the negative feedback exists in these patients. Despite of these advances, controversy about the causal relationship between the pro inflammatory state and the behavior alterations of depression exists, being needed to clarify if the immunological changes are directly responsible for the neurotransmitters alteration at central level. It was reported how diverse antidepressants modify the hyperactivity of axis and modify the humoral and cellular immunity, opening the possibility of modulating the immune response through these drugs.

KEY WORDS: Depression, antidepressants, immune function, cytokines, cortisol, hypothalamus, hypofysis, adrenal axis.

INTRODUCCIÓN

E

l efecto del estrés en el sistema inmunológico (SI) ha sido estudiado desde hace mucho tiempo y se sabe que los estímulos estresantes pueden influenciar el

Recibido: 29/06/2009 Revisado: 30/07/2009

Aceptado para publicación: 09/08/2009

Correspondencia: Dra. Carmen Navas. Departamento de salud mental N° 1 Hospital Psiquiátrico. Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo.

Tel: 0414-0409409.

E-mail: cenavas@uc.edu.ve

desarrollo de trastornos del SI donde se incluyen las infecciones, las enfermedades autoinmunes y el cáncer. En este sentido, es importante considerar el impacto potencial que pueden tener los desórdenes psiquiátricos en la función inmune y dado que los procesos del sistema nervioso central (SNC) están involucrados en la regulación inmune, es lógico considerar que los trastornos del SNC, manifestados a través de las enfermedades psiquiátricas, puedan determinar el curso de las enfermedades del SI⁽¹⁾.

Hay abundante evidencia de que el (SI) puede modular tanto la respuesta de los neurotransmisores a nivel central como la respuesta del sistema endocrino. Esta interrelación entre esos tres sistemas podría explicar no sólo los cambios vistos posteriormente al impacto de un agente estresor, sino también los síntomas que se observan en pacientes con depresión. Actualmente existe mucha controversia en lo que se refiere a la relación causal existente entre el incremento de la función inmune en distintos procesos inflamatorios y los cambios en la conducta que se observan en la depresión, por lo que aún necesita esclarecerse si los cambios en el SI son consecuencia de un estado patológico inducido por un estresor, o si estos cambios son directamente responsables de la alteración de la actividad de los neurotransmisores a nivel central.

DEPRESIÓN Y SU REPERCUSIÓN SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La relación de la depresión con las funciones inmunológicas, muestra una predominancia de hallazgos heterogéneos para muchos de los parámetros inmunológicos, pues existen otras variables que influyen como son: el sexo, la edad, estado ambulatorio y la severidad de los síntomas depresivos. Se han reportado alteraciones de la inmunidad humoral y celular, siendo interpretados algunos como hiperactividad y otros como depresión del sistema inmune. Los hallazgos inmunológicos más importantes en los pacientes deprimidos son:

1. Un incremento en suero de linfocitos y fagocitos, receptores de IL-2, proteínas de fase aguda positivas, y citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6 e INF- γ ^(2,3).
2. Aumento de los niveles séricos de IL-1 β que se relaciona con la edad de inicio y duración del trastorno distímico ⁽⁴⁾.
3. Una correlación positiva entre la producción de IL-1 β y los valores de cortisol posteriores a la administración de dexametasona, y entre el cortisol sérico basal y la concentración de IL-6 ⁽⁵⁾.
4. Las citoquinas inflamatorias TNF- α , IL-1 β e IL-6 pueden inducir la hiperactividad del eje HPA ⁽⁶⁾, al alterar la retroalimentación negativa de los corticosteroides sobre dicho eje, induciendo la resistencia de los receptores glucocorticoideos a nivel de hipotálamo e hipófisis ⁽²⁾.
5. El aumento del INF- γ actúa como inductor de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), que degrada el triptófano, precursor de la 5 hidroxí-triptamina (5-HT), disminuyendo así sus niveles como es característico en la depresión ⁽⁷⁾.
6. Alteraciones en la proliferación linfocítica inducida por mitógenos y citotoxicidad de NK (NK, del inglés *natural killers*) ⁽⁸⁾ siendo la disminución de la actividad NK uno de los hallazgos más repetidos en estos pacientes ⁽⁹⁻¹³⁾.
7. Se ha descrito un patrón de citoquinas muy similar al del cáncer, que podría constituir un perfil depresivo/carcinógeno de citoquinas ⁽¹²⁾. Estos marcadores inmunológicos, junto con los síntomas de ansiedad y depresión, pueden ser modificados por programas de apoyo como lo reportó Carlson y col. en 2003 ⁽¹²⁾, luego de 8 semanas de intervención de índole psicológica y espiritual en 49 pacientes con cáncer de mama. Resultados parecidos fueron obtenidos en sólo 2 sesiones de intervención psico-educativa, relajación y apoyo grupal ⁽¹⁴⁾.

Por último, Maes y col.⁽¹⁴⁾ hallaron en pacientes con síndromes depresivos, un aumento de la actividad antifosfolípídica (anticuerpos anticardiolipinas, antifosfatidilserina y anti-tromboplastina) comparado con los controles normales, por lo que postulan que altos grados de depresión tendrían una relación con la autoinmunidad. A su vez recordemos que muchas enfermedades autoinmunes suelen cursar con episodios importantes de depresión, especialmente en lupus eritematoso sistémico, independientemente de la medicación con glucocorticoides^(15,16).

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-SUPRARRENAL

Se ha demostrado que en la etiología y tratamiento de la depresión juegan un papel importante otros sistemas neuroquímicos no monoamínicos como las citoquinas, el factor liberador de corticotrofina (CRF), la hormona liberadora de tirotrofina, la somatostatina, y el factor liberador de la hormona de crecimiento⁽¹⁷⁾.

Las neuronas que contienen CRF están distribuidas ampliamente en la neocorteza, donde se cree que tienen acciones sobre el comportamiento y el proceso cognitivo⁽¹⁸⁾.

Asimismo, encontramos gran densidad de estos cuerpos celulares en la estría terminal, el *septum* y el núcleo central de la amígdala, las cuales son estructuras límbicas. La presencia de inmunorreactividad para CRF en los núcleos del *rafe* y el *locus ceruleus*, donde se originan la mayoría de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas en el cerebro, indica que el CRF podría tener un rol en modular estos sistemas monoaminérgicos, los cuales han sido implicados desde hace mucho tiempo en la fisiopatología de la depresión⁽¹⁷⁾.

En general, los cambios en el eje HPA se observan en la depresión crónica y en los episodios más severos⁽¹⁹⁾. Desde el punto de vista

morfológico, se ha reportado en la resonancia magnética y tomografía computarizada un aumento de volumen de la hipófisis y las suprarrenales lo que ha sido relacionado con una hiperactividad del eje (HPA), al parecer debido a hipersecreción de CRF por ausencia de retroalimentación negativa⁽²⁰⁻²⁴⁾. Esta sobreproducción prolongada de glucocorticoides es capaz de dañar estructuras cerebrales, especialmente el hipocampo, el cual juega un papel esencial para frenar el eje HPA⁽²⁵⁾.

En cuanto a la parte funcional del eje, la mayoría de los pacientes con depresión presentan concentraciones de cortisol elevadas en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). Más aún, en el *test* de supresión de dexametasona, la supresión de secreción de adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol está disminuida o tiene menor duración en estos sujetos, comparados con personas sanas, lo que quiere decir que la retroalimentación negativa del eje HPA está alterada, conduciendo a su hiperactividad^(24,26).

Desde el punto de vista clínico, es hacer notar que estos fenómenos se normalizan con la recuperación de los síntomas⁽²⁷⁾, y a la inversa, cuando los pacientes no han logrado obtener una normalización del *test* de supresión a la dexametasona (incluso recibiendo tratamiento antidepresivo) presentan mayor incidencia de complicaciones como re hospitalizaciones, suicidio y recurrencia de la depresión⁽²⁸⁾, por lo que pareciera que la hiperactividad del eje es un marcador del curso de la depresión. Asimismo, se ha propuesto el *test* de supresión a la dexametasona como una evaluación del eje HPA que podría utilizarse como herramienta para identificar a los pacientes de mayor riesgo^(29,30).

Otra evidencia de las alteraciones del eje HPA en la depresión, es el aumento en la producción de CRF. En animales, el CRF tiene efectos conductuales similares a los que se observan en la depresión, incluyendo alteraciones en la actividad, apetito y sueño⁽³¹⁾. En los seres humanos con depresión mayor y

víctimas de suicidio, existen concentraciones significativamente mayores de CRF en el LCR, al compararse con controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos⁽³²⁻³⁸⁾. Y así como sucedía con la alteración del HPA, también se evidenció que las concentraciones de CRF se normalizan luego de la recuperación clínica. Incluso, la cantidad de CRF disminuye significativamente luego de 24 horas de una serie de terapias electro convulsivas⁽³⁹⁾. Esta normalización también se ha observado luego de tratamiento con fluoxetina, e incluso la falta de normalización de este fenómeno puede predecir una recaída dentro de los primeros 6 meses⁽²⁹⁻⁴¹⁾.

No sólo se han estudiado los niveles de CRF en el LCR, sino también en el tejido cerebral. En estudios *post mortem*, se ha encontrado que existen mayores concentraciones de CRF y su ARNm en el núcleo paraventricular del hipotálamo (lugar donde se secreta) de los pacientes con depresión⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Además se ha encontrado una disminución marcada de los receptores de CRF en la corteza prefrontal en víctimas de suicidio, lo cual probablemente ocurre como una respuesta compensadora similar a la que se desarrolla en la hipófisis por el aumento de CRF⁽⁴⁵⁾.

Una explicación fisiopatológica para todas estas alteraciones endocrinas, es la regulación hacia abajo (*down regulation*) de los receptores CRF de la hipófisis, que ocurre por el aumento de CRF^(17,43). Así, la hipófisis sería menos sensible al hipotálamo, lo que explicaría su deficiencia para secretar ACTH en respuesta al incremento del CRF, como se observa en estos pacientes. Para ilustrar esta teoría, tenemos que luego de la administración de CRF endovenosa, los pacientes con depresión exhiben una secreción menor de ACTH en comparación con los controles⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾, y dicha respuesta alterada se normaliza con la recuperación clínica⁽²⁷⁾.

Además, se demostró que los sujetos sanos con riesgo familiar de desórdenes afectivos muestran una actividad alterada del eje HPA, lo

que sugiere que estas anormalidades en el eje HPA se transmiten genéticamente⁽⁴⁹⁾.

Si vamos a la parte periférica del eje HPA como son los receptores glucocorticoides (GR), se ha evidenciado que el tratamiento con agonistas de GR (incluyendo el cortisol) en pacientes diagnosticados con depresión, tiene efecto antidepresivo, lo que hace pensar que a pesar que existe hipercortisolismo, el cortisol no está ejerciendo adecuadamente esa función probablemente por daño de sus receptores^(50,51).

Es así como se ha reportado una función reducida de los GR en estos pacientes, como lo demuestra Webster y col.⁽⁴¹⁾ en estudios *post mortem*, evidenciando la disminución de su expresión genética en la corteza frontal e hipocámpal; y Pariente y col. a nivel ultraestructural, destacando su disminución en el citosol, lo que sugiere un desplazamiento de estos receptores hacia el núcleo como resultado de una constante estimulación por el hipercortisolismo⁽⁴²⁾. La función disminuida de estos receptores se refleja en los linfocitos de estos pacientes que responden menos al efecto inhibitorio de la dexametasona (un corticosteroide no natural)^(24,53), fenómeno que predomina en los pacientes con depresión resistente a tratamiento⁽⁵⁴⁾.

Pero la función de los GR no está influenciada sólo por sus ligandos esteroideos, sino también por componentes de las vías de señalización del AMPc; es así como en los fibroblastos de pacientes deprimidos se ha evidenciado una disminución de la actividad de la proteinkinasa dependiente de AMPc, lo cual puede estar asociado a la resistencia de los GR hacia sus ligandos⁽⁵⁵⁾.

Es interesante resaltar que el cerebro es un órgano capaz de producir ciertos neuroesteroides como la dihidroepiandrosterona (DHEA)⁽⁵⁶⁾, lo que aparentemente influye en la cognición como se demostró en seis pacientes con depresión mayor que recibieron cantidades de DHEA similares a las encontradas en jóvenes sanos. La

administración mejoró clínicamente la memoria semántica y la depresión⁽⁵⁷⁾. Los mismos resultados fueron obtenidos al administrar DHEA a pacientes con depresión, observándose una mejoría significativa en las escalas de depresión y en pruebas de memoria semántica, que volvieron a los valores iniciales ante la suspensión de la misma, lo que sugiere la acción antidepresiva y promnésica de la DHEA⁽⁵⁸⁾.

ANTIDEPRESIVOS E INMUNIDAD

Sobre la base de lo antes expuesto, es interesante destacar las investigaciones que vienen realizándose en relación al efecto de los antidepresivos sobre el SI. En ratas, tanto la administración prolongada de imipramina como de fluoxetina ha reportado que atenúa e incluso elimina la “conducta de enfermedad” inducida por lipopolisacáridos, que son potentes activadores del SI⁽⁵⁹⁾ de la misma forma, la administración de sertralina se acompañó de la normalización de la activación del SI, reduciendo la producción de proteínas de fase aguda y citoquinas proinflamatorias⁽⁶⁰⁾, además de aumentar la concentración de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y la concentración del antagonista endógeno del receptor de IL-1⁽¹⁰⁾, actuando también como inhibidores de la ciclooxigenasa, disminuyendo la concentración de prostaglandinas inflamatorias a nivel cerebral⁽⁵⁹⁾.

Estudios *in vitro* en sangre humana han reportado que antidepresivos como clomipramina, imipramina y citaprolam suprimen la secreción de IL-1 β y TNF- α por parte de monocitos estimulados⁽⁶²⁾. También se ha encontrado que la clomipramina, sertralina y trazodona, en concentraciones dentro del rango plasmático terapéutico disminuyen significativamente la producción inducida de IFN- γ y estimulan la producción de IL-10⁽⁶⁰⁾. Asimismo, la clomipramina, imipramina, citaprolam y sertralina son capaces de inhibir la producción de las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6,

TNF- α y IFN- γ , así como estimular la citoquina antiinflamatoria IL-10. Además, la paroxetina ha demostrado que puede atenuar los síntomas depresivos inducidos por INF- γ en humanos⁽⁵⁴⁻⁶⁰⁾.

Un mecanismo por el cual los antidepresivos pueden revertir los efectos centrales de las citoquinas es mediante la inhibición de la IDO, puesto que la sobreestimulación de esta enzima por las citoquinas ha sido implicada en trastornos del eje HPA y monoaminérgicos asociados a la depresión⁽⁶⁰⁾. Además de sus efectos centrales, los antidepresivos pueden ejercer sus efectos en los macrófagos y linfocitos periféricos, estimulando la liberación de antagonistas endógenos de citoquinas, como la IL-10, suprimiendo la producción de citoquinas pro inflamatorias^(10,60).

O’Connell y col. reportaron recientemente que la fluoxetina y el citalopram inhiben la captación de serotonina por el transportador específico que se encuentra en las células dendríticas de la médula ósea de ratas, haciéndolo similar al transportador presente en las neuronas⁽⁵⁵⁾. De hecho parece jugar un papel importante en la “sinapsis inmunológica” (llamada así por su similitud morfológica y funcional a su homóloga neuronal) que se forma entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T; se sabe que las células dendríticas secretan la serotonina previamente captada (desde los sitios de inflamación) en el momento que interactúan con los linfocitos, disminuyendo los niveles de AMPc de este, un modulador conocido de la activación linfocitaria⁽⁶⁰⁾.

El aumento de la función receptora de los GR es uno de los eventos precoces de la acción antidepresiva⁽⁶⁰⁾. Este aumento no es necesariamente un aumento del número de GR, sino la optimización de la eficiencia de su señal una vez que se activan por su ligando y se transforman en factores de transcripción⁽¹⁹⁾. Estudios en pacientes, animales y modelos celulares han demostrado que los antidepresivos incrementan la expresión de GR, mejoran su función y promueven su translocación del

citoplasma al núcleo, que es un paso esencial en la iniciación de las respuestas genómicas mediadas por GR, lo cual podría significar un incremento en la transducción de señales mediadas por los GR, lo cual está asociado a una retroalimentación negativa más efectiva que conduce a una menor actividad del eje HPA. Dicho efecto se ha demostrado con la incubación de fibroblastos de ratón con desipramina, y más recientemente en monocitos humanos de sangre periférica incubados con desipramina y mirtazapina.

Otro elemento que contribuye a la falta de respuesta de los GR, es un transportador localizado en el endotelio de la barrera hematoencefálica, que se encarga de excretar el cortisol fuera de la célula, impidiendo el acceso del cortisol al cerebro y su consiguiente unión a los GR cerebrales. Algunos antidepresivos pueden inhibir esta proteína, mejorando el acceso intracelular de los glucocorticoides y su transcripción genética⁽⁵⁹⁾, entre ellos tres antidepresivos químicamente distintos (los tricíclicos desipramina, clormipramina y amitriptilina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina citaprolam, paroxetina y fluoxetina). La hipótesis de las citoquinas proinflamatorias se interrelaciona también con la hipótesis del GR, pues hay comunicación cruzada entre los GR y los factores de transcripción mediados por citoquinas, y los antidepresivos restablecen la función inmunitaria por mejorar la función del GR y, por tanto, suprimir la secreción aumentada de citoquinas proinflamatorias.

Los AD atenúan la hiperactividad del eje HPA al disminuir la concentración de CRF aumentando y la función de los GR en el hipocampo; así, restablecen la acción inhibitoria del hipocampo sobre el hipotálamo. La acción antidepresiva a largo plazo parece deberse a cambios en la actividad de la proteína ligadora del elemento de respuesta a AMPc (CREB), necesaria para la actividad del GR. Cuando los antidepresivos aumentan la disponibilidad de noradrenalina en la sinapsis, desensibiliza

los receptores beta-adrenérgicos llevando a la disminución de la actividad del AMPc, lo que conlleva a una expresión disminuida de diversos genes normalmente estimulados por el elemento de respuesta al AMPc (CRE) y a una inactivación de la CREB que termina por disminuir la expresión genética del CRF, con lo que cede la hiperactividad del eje HPA⁽⁵³⁾.

Asimismo, en un tratamiento de 4 semanas con venlafaxina, un inhibidor dual de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (NA), se obtuvo una atenuación de la síntesis de ARN heteronuclear (inducible por estrés agudo) de CRF en el núcleo paraventricular. Dicho efecto también se observó con la fluoxetina (inhibidor de la recaptación de 5-HT) y reboxetina (inhibidor de la recaptación de NA), concluyendo que la administración crónica de antidepresivos disminuye la sensibilidad de las neuronas productoras de CRF al estrés, pero no afecta su actividad basal⁽⁶⁰⁾.

Las evidencias reportadas acerca de como diversos antidepresivos modifican la hiperactividad del eje HPA y producen modificaciones en la inmunidad humoral y celular, abren la posibilidad que estos puedan ser usados moduladores de la respuesta inmune⁽⁶⁰⁾.

Se hizo una revisión exhaustiva de los hallazgos inmunológicos presentes en el paciente con depresión, evidenciándose que en la etiología y tratamiento de la depresión juegan un papel importante otros sistemas neuroquímicos no mono amínicos como las citoquinas, el factor liberador de corticotrofina, la hormona liberadora de tirotrofina, la somatostatina, y el factor liberador de la hormona de crecimiento.

Por otro lado, sobre la base de las relaciones bidireccionales entre el SNC y el sistema inmune, se observa que su repercusión en el eje HPA tiene implicaciones en cuanto al curso y pronóstico de la enfermedad depresiva, por lo que se requieren más estudios que demuestren cómo aplicar estos conocimientos en la práctica médica diaria. Por último, en base a los cambios inducidos por los tratamientos antidepresivos, se abre un vasto

campo de aplicación, mediante estos se podría modular la respuesta inmunológica de aquellos

pacientes deprimidos con comorbilidad con cáncer, infecciones y enfermedades autoinmunes.

REFERENCIAS

1. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201-217.
2. Nunes SOV, Reiche EMV, Morimoto HK, Matsuo T, Itano EN, Xavier ECD, et al. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:581-587.
3. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182-188.
4. van West D, Maes M. Activation of the inflammatory response system: A new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 1999;20(1):11-17.
5. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53:865-871.
6. Shirey KA, Jung JY, Maeder GS, Carlin JM. Upregulation of IFN-gamma receptor expression by proinflammatory cytokines influences IDO activation in epithelial cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2006;26(1):53-62.
7. Irwin M. Depression and Immunity. En: Ader R, Felten DL, Cohen N, editores. *Psychoneuroimmunology*. 3ª edición. San Diego: Academic Press; 2001. p.383-399.
8. Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA, Eckholdt HM, Delaney BR. Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):477-482.
9. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(4):767-780.
10. Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD, Gettes DR, Morrison M, Chiappini MS, et al. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1752-1759.
11. Holden RJ, Pakula IS, Mooney PA. An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. *Med Hypotheses*. 1998;51(4):309-314.
12. Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosom Med*. 2003;65(4):571-581.
13. Larson MR, Duberstein PR, Talbot NL, Caldwell C, Moynihan JA. A presurgical psychosocial intervention for breast cancer patients: Psychological distress and the immune response. *J Psychosom Res*. 2000;48:187-194.
14. Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, Jacobs J, Suy E, Vandervost C, et al. Evidence for a systemic immune activation during depression: Results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol Med*. 1992;22:45-53.
15. Nemeroff C, Sadek N. Actualización en neurobiología de la depresión. *Rev Psiquiatr Urug*. 2000;64(3):462-485.
16. Gray TS, Bingaman EW. The amygdala: Corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. *Critic Rev Neurobiol*. 1996;10:155-168.
17. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):477-501.
18. Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, et al. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1991;72:256-259.
19. Nemeroff CB, Krishnan KRR, Reed D, Leder D, Beam C, Dunnick NR. Adrenal gland enlargement in major depression: A computed tomography study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:196-202.
20. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT. Adrenal gland volume in major depression: Increase during the depressive episode and decrease

- with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:213-218.
21. Juruena MF, Cleare AJ, Bauer ME, Pariante CM. Molecular mechanism of GR sensitivity and relevance for affective disorders for special issue. *Act Neuropsychiatric*. 2003;15(3):354-367.
 22. Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: Reversal by supplementation with brain fuels. *J Neurosci*. 1986;6(8):2240-2244.
 23. Carroll BJ, Feinburg M, Greden JF. Diagnosis of endogenous depression: Comparison of clinical, research, and neuroendocrine criteria. *J Affect Disord*. 1980;2:177-194.
 24. Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, Berwisch N, Kling M, Gold P. The oCRH test before and after clinical recovery from depression. *J Affect Disord*. 1988;14:213-222.
 25. Young EA, Haskett RF, Murphy V, Watson SI, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(8):693-699.
 26. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):949-951.
 27. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression a prospective study. *J Psychiatr Res*. 2001;35(2):83-94.
 28. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984;226:1342-1344.
 29. Arato M, Bańki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psych*. 1989;24:355-359.
 30. Bańki CM, Karmacs L, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid neuropeptides in mood disorders and dementia. *J Affect Disord*. 1992;25:39-46.
 31. France RD, Urban B, Krishnan KRR, Bissette G, Bańki CM, Nemeroff CB, et al. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without major depression. *Biol Psych*. 1988;23:86-88.
 32. Widerlov E, Bissette G, Nemeroff CB. Monoamine metabolites, corticotropin releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. *J Affect Disord*. 1988;14:99-107.
 33. Ribeiro SCM, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: A meta-analysis. *Am J Psychiat*. 1993;150(11):1618-1629.
 34. De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, Listwak S, Kling MA. Fluoxetine significantly reduces CSF CRH and AVP concentrations in patients with major depression. *Am J Psychiat*. 1993;150:656-657.
 35. Raadsheer FC, Hoogendijk WIG, Stam FC, Tilders FHJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotrophin releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinol*. 1994;60:436-444.
 36. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiat*. 1988;45:577-579.
 37. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease: Pathophysiologic and diagnostic implications. *New Engl J Med*. 1986;314:1329-1335.
 38. Krishnan KRR, Rayasam K, Reed DR, Smith M, Chappell P, Saunders WB, et al. The corticotropin-releasing factor stimulation test in patients with major depression: Relationship to dexamethasone suppression test results. *Depression*. 1993;1:133-136.
 39. Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinol*. 1995;62:340-347.
 40. Debatista, C, Posener JA, Kalehzan BM, Schatzberg AF. Acute antidepressant effects of intravenous hydrocortisone and CRH in depressed patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1334-1337.
 41. Webster MJ, O'Grady J, Orthmann C, Weickert C. Decreased glucocorticoid receptor mRNA levels in individuals with depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;41(1):111.
 42. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001;49(5):391-404.
 43. Shelton RC, Mainer DH, Sulser F. cAMP-dependent protein kinase activity in major depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153(8):1037-1042.
 44. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E. Antidepressant and cognition enhancement effects of DHEA in major depression. *Ann NY Acad Sci*. 1995;774:337-339.

45. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res.* 1996; 711(1-2):163-174.
46. Song C, Leonard E. An acute phase response in the olfactory bulbectomised rat: Effect of sertraline treatment. *Med Sci Res.* 1994;22:313-314.
47. Leonard BE. Changes in the immune system in depression and dementia: Causal or coincidental effects? *Int J Dev Neurosci.* 2001;19:305-312.
48. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1B and TNF-alfa release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacol.* 1996;34:27-37.
49. Maes M, Song C, Lin A, Bonaccorso S, Scharpe S, Kenis G, et al. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: increased production of interleukin-10 and suppressed production of interferon-gamma. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20(4):370-379.
50. Kubera M, Maes M. Serotonin-immune interactions in major depression. En: Patterson, Kordon, Christen, editores. *Neuro-immune interactions in neurologic and psychiatric disorders.* Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.79-87.
51. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. AH. Paroxetine for the prevention of depression and neurotoxicity induced by high dose interferon-a. *N Engl J Med.* 2001;344:961-966.
52. Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun.* 2002;16:575-580.
53. Neveu PJ, Castanon N. Is there evidence for an effect of antidepressant drugs on immune function? En: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, editores. *Cytokines, Stress and Depression.* Nueva York, NY: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 1999.p.267-281.
54. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun.* 2002;16:569-574.
55. O'Connell P, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C, Pingle SC, Ahern G. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood.* 2006;107(3):1010-1017.
56. Páez X, Hernández L, Baptista T. Avances en la terapéutica molecular de la depresión. *Rev Neurol.* 2003;37(5):459-470.
57. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiat.* 2001;49(5):391-404.
58. Inder WJ, Prickett TC, Mulder RT, Donald RA, Joyce PR. Reduction in basal afternoon plasma ACTH during early treatment of depression with fluoxetine. *Psychopharmacology.* 2001;156:738.
59. Pariante CM, Makoff A, Lovestone S, Feroli S, Heyden A, Miller AH, et al. Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function in vitro by modulating the membrane steroid transporters. *Br J Pharmacol.* 2001;13496:1335-1343.
60. Heiske A, Jesberg J, Krieg JC, Vedder H. Differential effects of antidepressants on glucocorticoid receptors in human primary blood cells and human monocytic U-937 cells. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(4):807-817.