

Tomando como punto de partida las relaciones entre el Sistema Nervioso y el Sistema Inmunitario, se estudian los mecanismos neurofisiológicos a través de los cuales los factores psicológicos pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, fundamentalmente del cáncer. Así mismo, se expone cómo los procesos inflamatorios, derivados del estado de enfermedad, pueden influir en la actividad cerebral y producir conducta de depresión.

Palabras Clave: Estrés. Depresión. Cáncer. Citocinas. Inflamación. Monoaminas. Intervención. Psiconeuroinmología.

Nerbio Sistemaren eta Immunitate Sistemaren arteko harremanak abiapuntutzat hartuta, mekanismo neurofisiologikoak aztertzen dira, horien bitartez faktore psikologikoei gaixotasunaren garapenean eragin baitezakete, minbiziaren kasuan batez ere. Era berean, gaixotasunak eragindako hanturazko prozesuek garunaren jardunean nola eragin dezaketen eta depresio-jokabideak nola sor ditzaketen azaltzen da.

Giltza-Hitzak: Estresa. Depresioa. Minbizia. Zitosinak. Hantura. Monoaminak. Ebakuntza. Psikoneuroimmologia.

Avec comme point de départ les liens existants entre le Système Nerveux et le Système Immunitaire, cette étude aborde les mécanismes neurophysiologiques et les facteurs psychologiques susceptibles d'influencer le développement de la maladie, principalement du cancer. Ainsi que la manière dont les processus inflammatoires, découlant de la maladie, peuvent influencer l'activité du cerveau et déboucher sur un comportement dépressif.

Mots-Clés : Stress. Dépression. Cancer. Cytokines. Inflammation. Monoamines. Intervention. Psychoneuroimmunologie.

# Factores psicológicos, inmunidad y salud

(Psychological factors,  
immunity and health)

**Garmendia Rezola, Larraitz\*;  
Azpiroz Sánchez, Arantza\*\***

UPV/EHU. Facultad de Psicología. Dpto. de Psicobiología  
Avda. Tolosa, 70. 20018 Donostia-San Sebastián

\*l.garmendia@ehu.eus; \*\*a.azpiroz@ehu.eus

“el alma respira a través del cuerpo, y el sufrimiento, ya empiece en la piel o en la imagen mental, tiene lugar en la carne”

Damasio, “El Error de Descartes”

## 1. Introducción

Tradicionalmente se ha aceptado la hipótesis de la existencia de una relación entre los estados psicológicos, las circunstancias de vida, la personalidad y la enfermedad. Sacerdotes y brujos, meigas y curanderos, sanadores y chamanes, todos, en todas las épocas y culturas, sugieren el poder de lo mágico sobre lo mundano, así como de lo psicológico sobre la enfermedad. La repercusión sobre la salud de sentimientos y emociones tales como los producidos tras el desengaño amoroso o la pérdida de un ser querido, no ha pasado desapercibida para la sabiduría popular y así se refleja en todos los ámbitos de la literatura, en los que podemos encontrar referencias a corazones rotos y muertes por pesares, mucho antes de que la medicina o la psicología existieran y fueran conocedoras del riesgo de la melancolía para la salud. “*El primero falleció. Ella intentó vivir sin él. No pudo y murió*” (Sir Henry Wooten). La historia de la filosofía muestra como verdad especulativa la interacción entre estos dos principios (cuerpo-alma, soma-psique) desde Anaxágoras, (500-428 a.C.), pero la idea de unidad mente-cuerpo se remonta también al alba de la historia de la Medicina. Hipócrates (500 a.C), el padre de la Medicina, señala la influencia del cuerpo sobre la parte anímica, y la del alma sobre el cuerpo, atendiendo especialmente al ambiente social como factor etiológico de la enfermedad. Galeno (129-199 d.C), considerado el primer investigador experimental en medicina, dejó escrito en su tratado *De Timoribus* que las mujeres *melancólicas* eran más propensas a desarrollar cáncer que aquellas de personalidad *sanguínea*, más vitales y seguras de sí mismas. Sin embargo, con la publicación del *Discurso del Método* (1637), René Descartes pone los cimientos del pensamiento moderno, autónomo de las ideas religiosas, y capaz de establecer certezas por sí mismo; formula los conceptos del racionalismo y la necesidad

de pruebas visibles que se convertirán en los principios fundadores de la ciencia moderna. La división del mundo en lo racional e irracional (lo probable y lo improbable), sitúa a las emociones y a su relación con la salud en el dominio de lo irracional e improbable, donde permanecerán hasta que el poder de los instrumentos científicos pueda de nuevo afrontar este desafío. Desde el Psicoanálisis, y en un esfuerzo por explicar algunas enfermedades sin causa aparente, surge una nueva disciplina, a caballo entre los siglos XIX y XX: la Medicina Psicosomática. Maudsley escribió en su libro *The Physiology of Mind* (1876): *“Si la emoción no se libera...se fija en los órganos y transforma su funcionamiento. La pena que puede expresarse mediante gemidos y llantos se olvida con rapidez, mientras que la pena muda que roe el corazón continuamente acaba por romperlo”*. Con una perspectiva integradora, la Medicina Psicosomática trata de relacionar características psicológicas, comportamientos y emociones, con el establecimiento y progresión de enfermedades como la alergia, el asma, las úlceras, el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades infecciosas. Pero sin los instrumentos capaces de demostrar las bases fisiológicas y moleculares de las emociones y la enfermedad, no es posible comenzar a entender las bases biológicas del impacto de la intervención de los factores psicológicos sobre la salud. Así ha surgido la Psiconeuroinmunología, que, sumando los esfuerzos de diferentes especialistas en Medicina, Biología y Psicología, buscan explicaciones objetivas a los fenómenos de inmunosupresión e inmunomodulación, en general, asociados a sucesos negativos de vida como depresión o situaciones estresantes y que por tanto, pueden influir en la salud y la enfermedad. Nuestra trayectoria investigadora se ha basado en este marco conceptual abordando el estudio de las relaciones entre los factores psicológicos y la salud desde un punto de vista bidireccional. A tal fin hemos trabajado en dos líneas de investigación:

- Efectos que el estrés social produce sobre la actividad inmunitaria y sobre el desarrollo del cáncer, así como de los mediadores neuroquímicos implicados en esta relación.
- Efectos de la activación inmunitaria, sobre todo de los procesos inflamatorios, sobre la conducta, fundamentalmente la conducta de tipo depresivo.

En este artículo expondremos en primer lugar, el marco conceptual de la Psiconeuroinmunología. A continuación se expondrá los resultados más relevantes obtenidos por la comunidad científica en relación a las dos líneas de investigación señaladas anteriormente. En cada una de ellas se señalará los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación.

## **2. Relaciones entre el sistema nervioso central y el sistema inmunitario**

Como ya se ha mencionado, la Psiconeuroinmunología es la convergencia de varias disciplinas, (ciencias de la conducta, endocrinología, neurociencias e inmunología) que estudia los cambios inmunológicos asociados a los conductuales y los cambios conductuales asociados a los inmunitarios, así como los mecanis-

mos implicados en esta relación. Se basa en las relaciones recíprocas entre el Sistema Nervioso (SN) y el Sistema Inmunitario (SI), los dos sistemas más complejos implicados en el mantenimiento de la homeostasis. La comunicación entre el SN y el SI es bidireccional y en ella intervienen neurotransmisores, neurohormonas, neuropéptidos y citocinas, conformando una compleja red que continúa siendo objeto de estudio.

Las evidencias de la existencia de canales de comunicación aferentes y eferentes entre ambos sistemas han sido abordadas desde cuatro líneas generales de investigación:

- Estudios sobre lesiones o estimulaciones de determinadas regiones cerebrales que causan alteraciones en la respuesta inmune (Rassnick et al., 1994).
- Estudios que han revelado una extensa presencia de fibras del sistema nervioso, principalmente noradrenérgicas, inervando los órganos linfoides, tanto primarios como secundarios. Estas fibras nerviosas inervan las zonas vasculares y parénquimas de los órganos linfoides, proporcionando así, una estrecha unión anatómica entre ambos sistemas (Felten et al., 1985).
- Estudios sobre la influencia de numerosas neurohormonas del SNC, principalmente hipotalámico-hipofisarias, que ejercen un importante papel regulador sobre el SI, así como sobre la expresión de numerosos receptores que para ellas tienen las células inmunitarias (Blalock et al., 1985).
- Por último, también se han realizado estudios que ponen de manifiesto que los productos de las células inmunitarias, tales como las citocinas, presentan actividad neuroendocrina capaz de influir en diversas funciones cerebrales, así como de aportar información al sistema neuroendocrino, activando circuitos de retroalimentación inhibitoria para su propia regulación (Dantzer et al., 2001).

## 2.1. Mensajes desde el SNC hacia el Sistema inmunitario

El reconocimiento e integración de estímulos sensoriales internos y externos por parte del SNC ocasiona cambios en la síntesis y liberación de neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos. Estas sustancias, llegan a los órganos y células linfoides a través de dos importantes vías de comunicación descendentes (Figura 1), que permiten al SNC controlar la actividad de los órganos periféricos, incluyendo los órganos del sistema inmunitario.

- La vía de comunicación neurovegetativa, a través del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y el Sistema Nervioso Parasimpático (SNP), que mediante la inervación autonómica, y la consiguiente secreción de noradrenalina, desde las terminales nerviosas y de adrenalina desde la médula adrenal, permite al SNC controlar la actividad de los órganos inmunitarios tales como el bazo, el timo y los nódulos linfáticos entre otros (Oberberck, 2006). Bajo condiciones fisiológicas normales, o en condiciones generadas en situaciones de estrés, las catecolaminas pueden influir en el sis-

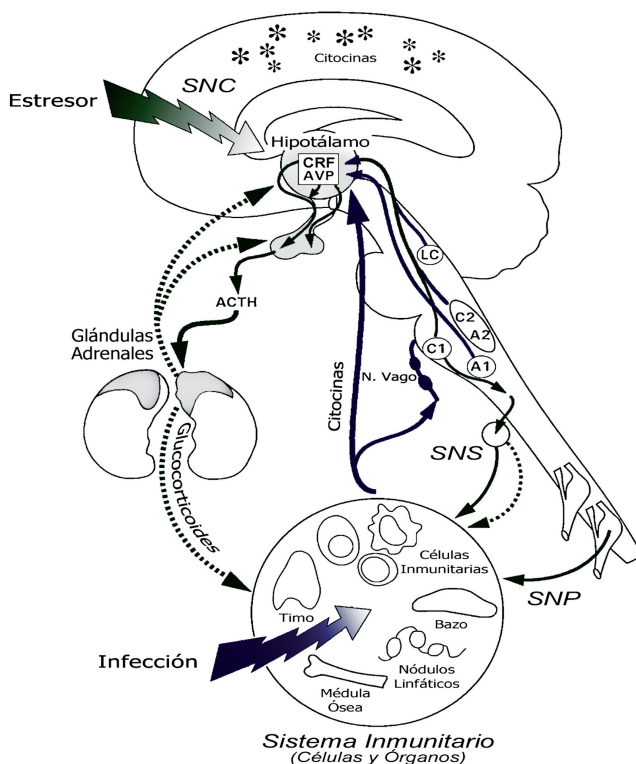


Figura 1. Representación esquemática de las principales vías de comunicación entre el SNC y el SI, incluyendo el eje HPA (la liberación de ACTH y glucocorticoides), el sistema SNS y SNP (mediante la inervación de los órganos inmunitarios) y el circuito de retroalimentación al cerebro, a través de las citocinas.

tema inmunitario ligándose a los receptores que para estas monoaminas existen en las células inmunitarias (linfocitos T y B, células NK y macrófagos) (Benschop et al., 1997).

- La vía de comunicación neuroendocrina, el eje hipotálamo-pituitario adrenal (HPA), hace referencia a la síntesis y liberación de factores de secreción por parte de ciertas células al sistema porta pituitario de la glándula pituitaria como Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y la Arginina-Vasopresina (AVP). Esta estimulación, hará que la glándula pituitaria sintetice y libere diversas hormonas al torrente sanguíneo, principalmente la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y éstas a su vez, provocarán la síntesis y secreción de nuevas hormonas capaces de influir sobre los diversos órganos y células periféricas. Otras hormonas de la pituitaria, tales como vasopresina, prolactina, hormona del crecimiento, así como neurotransmisores y neuropéptidos, parecen tener también efectos inmunomoduladores (Jessop, 2002). Finalmente, los glucocorticoides (GCs),

principales hormonas segregadas en la respuesta de estrés por la corteza adrenal, como consecuencia de la liberación de ACTH, han sido objeto de especial atención. Numerosas investigaciones han puesto de manifiesto el importante papel que estas hormonas desempeñan en la regulación de la respuesta inmune (Besedovsky & del Rey, 2007).

En resumen, la activación de éstas dos vías de comunicación neuroquímica y la consiguiente secreción de hormonas y neurotransmisores, puede causar importantes efectos en la función del sistema inmunitario. A través de interacciones ligando-receptor, estas sustancias endógenas, afectan a diversos procesos de la respuesta inmunitaria, tales como el desarrollo y la diferenciación celular, activación y proliferación linfocitaria, migración celular, producción y liberación de citocinas, y expresión de receptores de citocinas.

## **2.2. Mensajes desde el SI hacia el SNC**

Existe una tercera vía de comunicación que explica la influencia que puede tener la actividad inmunitaria sobre la actividad del SNC. Las células inmunitarias activadas durante la respuesta del huésped ante la invasión de patógenos, así como en un contexto de daño tisular o estrés psicosocial, liberan señales moleculares que median las reacciones inmunitarias locales. Estas señales son las citocinas proinflamatorias, tales como interleucina 1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) (Dantzer et al., 1998). Estos factores solubles parecen ser los primeros mediadores en la comunicación entre el sistema inmunitario y el cerebro y no sólo con el objetivo de orquestar las respuestas inmunitarias, sino también para coordinar los cambios conductuales que es necesario adoptar para la recuperación. De esta manera, el SI se presenta como un órgano sensorial difuso distribuido por todo el organismo, que proporciona información al SNC sobre una serie de procesos que ocurren en la periferia.

## **3. Estrés, inmunidad y cáncer**

### **3.1. Estrés social e inmunidad**

En los últimos 30 años, numerosos estudios que han utilizado diferentes modelos de estrés, han demostrado que situaciones de estrés prolongado (p.ej., exámenes, cuidado de enfermos, conflictos maritales, enviudamiento), producen un efecto inmunosupresor en diversos parámetros de la respuesta inmune innata y adaptativa (p.ej., poblaciones de linfocitos en la circulación, actividad linfocitaria, producción de citocinas) (Glaser & Kielcolt-Glaser, 2005). También ha habido una serie de estudios realizados en sujetos sanos, que al ser sometidos a situaciones de estrés agudo, (p.ej. hablar en público, cálculo mental, u otros tipos de estresores naturales) muestran una activación de la respuesta inmune. Esta respuesta inmunopotenciadora del estrés agudo que se produce en individuos sanos, es interpretada desde un punto de vista evolutivo, como una respuesta crítica para responder a las demandas de una situación estresante, especialmente si la situación

produce heridas o infección. Sin embargo, la mayoría de los datos experimentales en humanos indican claramente, que los efectos del estrés son adversos y que producen un aumento del riesgo de enfermedad. Además, hoy en día se reconoce, a través de los datos aportados por estudios realizados tanto en animales como en humanos, que la exposición a un estrés agudo, de forma reiterada, reduce la respuesta inmune a los patógenos (Edwards et al., 2006). Por otra parte se ha demostrado que las respuestas neuroendocrinas hiperactivas o hipoactivas al estrés, del eje hipotálamo hipofisario adrenal (HPA) o del sistema nervioso simpático (SNS), incluyendo la resistencia a glucocorticoides, puede ser un factor de riesgo para la iniciación y progresión de enfermedades específicas, particularmente infecciones víricas y enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes (Kemeny & Scheldowski, 2007).

De la necesidad de entender la relación entre el estrés y el SI en humanos, surge el interés por el estudio del impacto del estrés de naturaleza social en animales y el desarrollo de distintos modelos para su estudio. La adaptación social y el estatus social resultan factores determinantes para la activación de los ejes HPA y simpático adreno medular (SAM) (Cole et al., 2003). Por esta razón, los modelos de estrés social están considerados actualmente como los mejores modelos disponibles para estudiar las causas y mecanismos implicados en el desarrollo de las patologías relacionadas con el estrés.

Los estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio, utilizando diferentes paradigmas de estrés social en roedores, han resultado claros en esta dirección, analizando diferentes parámetros inmunitarios. Utilizando un modelo de experiencias repetidas de estrés social, encontramos un efecto supresor del estrés sobre la actividad de las células NK (células asesinas) de bazo (Azpiroz et al., 1994). En un modelo de interacción por pares residente-intruso, con diferente número de experiencias de estrés social, encontramos una reducción de los niveles de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-2 (IL-2), acompañada de un aumento de la activación del eje HPA (Fano et al., 2001). Así mismo, se produjo un descenso en la capacidad proliferativa de células mononucleares de bazo, acompañado de un aumento de los niveles de corticosterona en plasma (Cacho et al., 2003; Beitia et al., 2005). Por otra parte, mediante la aplicación de un modelo de estrés social por contacto sensorial, observamos nuevamente un descenso en la capacidad proliferativa de células mononucleares de bazo en los sujetos estresados, y una activación del eje HPA (Vegas et al., 2006; De Miguel et al, 2011).

Nuestros datos, de acuerdo con los encontrados por otros autores, indican un claro efecto inmunosupresor del estrés social, probablemente mediado por la activación del eje HPA. Diversos estudios coinciden en afirmar que los principales mediadores de los efectos del estrés sobre la inmunidad, independientemente del sentido que tomen, son las hormonas glucocorticoideas y las catecolaminas (Besedovsky & Del Rey, 1996; Shakhbar & Ben-Eliyahu, 1998). Existen también evidencias de la existencia de diferentes respuestas neuroendocrinas asociadas a diferentes estrategias de afrontamiento, que tienen consecuencias inmunitarias diferentes (Bartolomucci et al., 2001). En nuestros estudios, también hemos observado que los cambios neuroendocrinos e inmunitarios producidos por el estrés social en sujetos derrotados, dependen en muchos casos, de las características



conductuales o estrategias de afrontamiento mostradas durante las interacciones sociales (Cacho et al., 2003; Fano et al., 2001; Beitia et al., 2005).

Según estos resultados podríamos concluir que el estrés social tiene un claro efecto inmunosupresor, mediado posiblemente por el efecto inhibitor de los glucocorticoides generados por la activación del eje HPA. A partir de estos datos se podría hipotetizar que los individuos que experimentan estrés social pueden ser más susceptibles a las enfermedades inmunológicamente mediadas.

### 3.2. Estrés social y cáncer

Existe un interés histórico por conocer si los factores psicológicos pueden afectar a la etiología y a la progresión del cáncer. Los factores de riesgo establecidos epidemiológicamente para la carcinogénesis (p.ej. factores endocrinos, ambientales, socioeconómicos y genéticos), explican sólo parcialmente el riesgo para la iniciación del cáncer. Mientras que la evidencia sobre el papel de los factores psicosociales en la iniciación del cáncer es limitada y equívoca, la evidencia es más fuerte cuando se ligan factores psicosociales como el estrés, con la progresión de la enfermedad (Spiegel, et al., 1998; Palesh et al., 2007).

Contamos ya con algunas evidencias que sugieren que los cambios que el estrés produce sobre la actividad inmunitaria, pueden hacernos más susceptibles a la enfermedad, incluyendo los procesos neoplásicos. Aunque el sistema inmune, raramente elimina un tumor, puede prevenir tanto su progresión como la formación de metástasis (Smyth et al., 2001). Gradualmente se va conociendo cómo los factores biológicos, a través de sus efectos sobre la actividad inmunitaria, influyen tanto en el desarrollo de tumores sólidos (Smyth et al. 2001), como en la angiogénesis (Mantovani et al., 2002).

Utilizando diferentes modelos tumorales, en animales, se ha demostrado que diferentes estresores físicos (p.ej. natación forzada, cirugía, hipotermia, rotación) pueden promover el desarrollo de metástasis (Kandil & Borysenko 1988; Ishihara et al. 1999; Ben-Eliyahu, 2003; Palermo-Neto et al., 2003). Muchos de estos estudios además han demostrado que el estrés hace decrecer la expresión de diversos parámetros inmunitarios, como la secreción de IL-2, la citotoxicidad de linfocitos T (Kandil & Borysenko 1988), y de células NK (Ben-Eliyahu et al., 1999; Ishihara et al., 1999), el número de macrófagos y la fagocitosis (Palermo-Neto et al., 2003). También se ha demostrado que el estrés psicológico puede influir negativamente en la progresión del cáncer. Así, el aislamiento social, la desorientación espacial, las condiciones de alojamiento y el estrés psicosocial tienen consecuencias adversas en el desarrollo de metástasis tumorales (Stefanski & Ben-Eliyahu, 1996; Wu et al., 2000). En humanos, también se ha observado que los factores psicológicos pueden afectar al desarrollo y la progresión del cáncer, aunque la contribución de éstos no está claramente establecida (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1999; Thomas et al., 2002). Los modelos animales de estrés psicosocial que mimetizan una respuesta de estrés natural, pueden ser de gran relevancia para entender este fenómeno.

Dentro de esta línea, nuestro grupo ha estudiado las relaciones entre el estrés social agudo, las alteraciones inmunológicas y el desarrollo de metástasis de

melanoma B16, en diferentes modelos de estrés social. Observamos que en general el estrés social incrementó el número de metástasis tumorales así como el nivel sérico de corticosterona, produciendo además un descenso de la capacidad proliferativa de linfocitos esplénicos. Además, un dato muy interesante fue comprobar que la magnitud del incremento en el desarrollo tumoral, dependía de la estrategia de afrontamiento desarrollada ante el estrés social. Aquellos sujetos que mostraron una estrategia pasiva, caracterizada por ausencia de ataque, bajos niveles de exploración no social y altos niveles de conducta de defensa, subordinación y evitación, desarrollaron más metástasis pulmonares que los sujetos con una estrategia activa, caracterizada por realizar conductas caracterizadas por una mayor actividad/proactividad (Vegas et al., 2006; Azpiroz et al., 2008; Cacho et al., 2008). Es interesante también observar que las diferentes estrategias presentaban patrones diferentes de activación de los ejes HPA y SAM. El grupo de animales con estrategia pasiva (pasiva/ reactiva), mostró mayores niveles de corticosterona y más bajos niveles de noradrenalina en plasma que los del grupo activo (activa/proactiva). Estos datos sugieren que los dos tipos de estrategias de afrontamiento, representan dos tipos diferentes de respuesta fisiológica de estrés, que puede explicar las diferencias en el desarrollo tumoral que estas presentan. Coherentemente con estos resultados, en nuestro laboratorio hemos encontrado que el bloqueo de la respuesta neuroendocrina con antalarmina (un antagonista del factor de liberación de corticotropina), o nadolol (un antagonista beta-adrenérgico), tuvo como resultado un descenso en la formación de focos tumorales en animales sometidos a estrés social, confirmando la implicación de los ejes SAM y HPA, en los efectos que el estrés social produjo sobre el desarrollo tumoral de melanoma (Vegas et al., 2009). En relación a los estudios realizados en humanos, también se ha observado que experimentar estrés crónico, soledad y depresión puede producir un descenso de la actividad inmunitaria a través de los mecanismos mediados por las vías adrenergicas y los glucocorticoides (Antoni et al., 2006).

En conjunto, estos resultados nos permiten establecer relaciones entre la conducta y los diferentes fenotipos fisiológicos que las estrategias de afrontamiento presentan en respuesta al estrés, incluyendo la reactividad inmunitaria. Consecuentemente, estos estudios han proporcionado nuevas evidencias a favor de la idea de que las estrategias de afrontamiento en respuesta al estrés, contribuyen a determinar la vulnerabilidad individual a las enfermedades relacionadas con el mismo.

Estos resultados además, resultan de gran interés para investigar los efectos que determinados agentes farmacológicos pueden tener sobre la progresión del cáncer, así como sobre la recurrencia y la supervivencia. Aproximaciones farmacológicas potenciales podrían incluir a agentes beta-bloqueantes, antidepresivos y anti-inflamatorios así como moléculas específicas de las vías activadas como consecuencia del estrés.

Especialmente relevante para el ámbito de estudio de la psicología resulta el estudio del efecto que las intervenciones psicosociales pueden tener para modular las vías fisiológicas relacionadas con el estrés.

Las intervenciones psicológicas más utilizadas en enfermos de cáncer incluyen, entre otras, el entrenamiento en habilidades de afrontamiento del estrés.

Cada vez se consolida más la idea de que este tipo de intervenciones produce un efecto positivo sobre la adaptación psicológica, que se produce simultáneamente a los cambios neuroendocrinos e inmunitarios, como son, el descenso de niveles de cortisol y el aumento de la proliferación de linfocitos, además del aumento de citocinas (IL-1, IL-2,...) (McGregor, 2009). Hay que considerar además, otros efectos beneficiosos de la terapia psicológica sobre la salud que protegen contra la progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que recibir intervención psicológica produce cambios en la conducta de salud, y en la adherencia al tratamiento farmacológico; puede además producir un descenso en la incidencia de infecciones oportunistas durante y después de una intervención quirúrgica o de la terapia adyuvante; puede además, mejorar la calidad de vida de los enfermos y aumentar la supervivencia (Antoni et al., 2013; Andersen et al., 2010; Lim et al., 2015).

## **4. Respuesta inmune, cerebro y conducta**

### **4.1. Citocinas proinflamatorias**

Cuanto más conocemos de las relaciones entre el cerebro y el sistema inmune, aumentan las evidencias de que las citocinas y otras moléculas inmunitarias, juegan un papel muy importante en la función del SNC. De hecho, moléculas y células del SI contribuyen a preservar la integridad neuronal, siendo componentes esenciales de importantes procesos como son, la neurogénesis, la remodelación sináptica y la neurotransmisión. No obstante, la influencia del SI sobre la función neuronal trae como consecuencia que la sobreactivación de la respuesta inmune o inflamación en repuesta a un ataque percibido, puede causar estragos en el cuerpo, en el cerebro y finalmente puede afectar a la conducta (Dantzer et al., 2008; Miller et al., 2009).

Cuando el organismo es expuesto a un patógeno (p. ej., bacteria o virus) los componentes antigénicos del patógeno (antígeno) son reconocidos como “extraños” o “no propios” y estimulan la respuesta del sistema inmune con el fin de destruirlos. La primera línea de defensa contra un patógeno o un antígeno es la inmunidad innata. Los macrófagos son las células con un papel principal en esta respuesta. Son capaces de fagocitar (o tragar y beber) al patógeno o antígeno. Una vez que esto ocurre, los macrófagos sintetizan y liberan las citocinas proinflamatorias como son, la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). La liberación de estas citocinas por parte de las células inmunitarias activadas se produce no sólo en respuesta a patógenos, sino también en un contexto de daño tisular y estrés psicosocial.

Las citocinas pro-inflamatorias, atraen a otras células inmunitarias hacia el área infectada, para montar una ofensiva, conocida como respuesta de fase aguda y provocar cambios fisiológicos y conductuales (Maier & Warkins, 1998). Una gran cantidad de investigaciones han sustanciado la capacidad de las citocinas pro-inflamatorias para inducir fiebre, activar el eje HPA y producir una serie de síntomas conductuales.

Para provocar cambios en la temperatura y en la conducta, las citocinas deben llegar al cerebro desde los lugares del cuerpo donde se ha desencadenado la respuesta inmunitaria. Se ha demostrado la existencia de receptores de interleucinas en el cerebro (Dantzer, 2004) y también que éstas, pueden alcanzar el cerebro a través de vías humorales, celulares y neurales. Estas vías comprenden al menos cinco mecanismos no excluyentes: 1) paso de citocinas a través de regiones libres de barrera hematoencefálica, incluyendo el plexo coroideo y los órganos circunventriculares, 2) transporte activo vía transportadores específicos en el endotelio cerebral, 3) activación de células endoteliales, responsables de la subsecuente liberación de segundos mensajeros (p. ej., prostaglandinas y óxido nítrico) en el parénquima cerebral, 4) transmisión de señales de las citocinas por medio de fibras nerviosas aferentes, tales como el nervio vago, 5) entrada dentro del parénquima cerebral, de monocitos periféricos activados (para una revisión ver Capuron & Miller, 2011) (Figura 2).

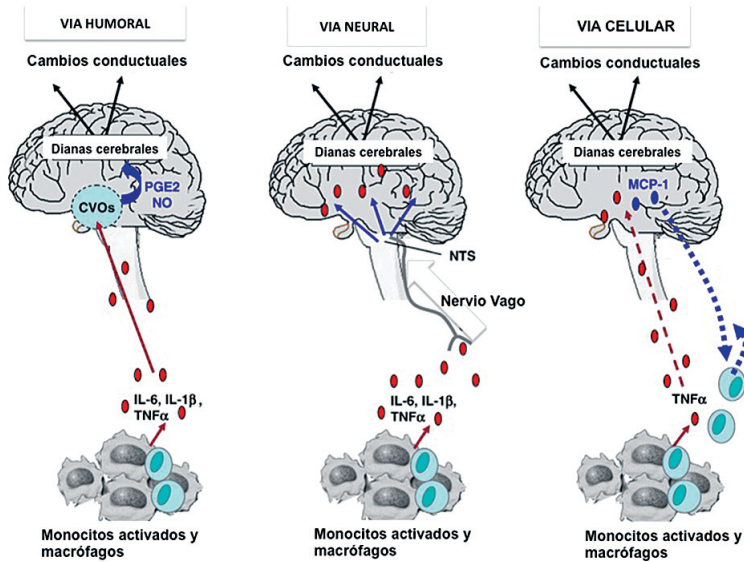


Figura 2. Vías de comunicación desde la periferia hacia el cerebro. Diferentes vías por las que las citocinas acceden al cerebro: A) vía humoral, B) vía neural y C) vía celular.

Una vez que las citocinas proinflamatorias acceden al cerebro o son sintetizadas en él, actúan sobre diferentes vías, produciendo un repertorio de cambios conductuales llamados en conjunto “conducta de enfermedad” (Dantzer, 2001).

Estas vías incluyen efectos sobre los neurotransmisores, actividad neuroendocrina, plasticidad neuronal y alteración de los circuitos cerebrales.

## 4.2. Conducta de enfermedad

Hart (1988) revisó las pautas conductuales de los animales y los humanos en respuesta al comienzo de las enfermedades infecciosas. Estas pautas incluían letargia, depresión, anorexia y reducción del acicalamiento. Este autor propuso que la conducta de enfermedad es realmente una respuesta adaptativa del organismo ante la infección. Tanto los animales como los humanos exhiben cambios conductuales, durante la respuesta a la infección, cuyo objetivo es conservar la energía y los recursos. Pautas conductuales como el incremento de sueño, la búsqueda de calor, y la reducción de la energía dedicada a la búsqueda de comida y al acicalamiento, son consideradas como una respuesta adaptativa a la enfermedad. La búsqueda de calor es potenciada sobre todo por el incremento de la termogénesis, elevando la temperatura corporal (p.ej. fiebre), y reduciendo la pérdida de calor (termólisis) mediante escalofríos, postura acurrucada, y piloerección (Dantzer, 2001). Características adicionales de la conducta de enfermedad incluyen debilidad, incapacidad para concentrarse, pérdida de interés por el entorno, disminución de las interacciones sociales y sexuales, anhedonia (incapacidad para experimentar placer con eventos normalmente placenteros tales como comer, ejercicio o interacciones sociales y sexuales), aumento de percepción del dolor, y alteración del aprendizaje (Dantzer, 2001; Kelley et al., 2003).

Estas características conductuales de la “conducta de enfermedad”, son en gran medida muy semejantes a los síntomas que presentan los pacientes afectados de ciertos trastornos neuropsiquiátricos, sobre todo de depresión mayor. Síntomas característicos de la depresión mayor incluyen anorexia, pérdida de peso, fatiga, letargia, trastornos de sueño, hiperalgesia, reducción de la actividad locomotora y dificultad para concentrarse. Esta gran semejanza de síntomas, ha conducido a proponer la hipótesis de que las citocinas y otros factores inflamatorios, pueden estar implicados en la patofisiología de la depresión mayor.

## 5. Citocinas y depresión

La observación de que los trastornos depresivos pueden estar mediados al menos en parte por la inflamación no es nueva. Probablemente sin considerar las implicaciones psiconeuroinmunológicas de esta afirmación, por ejemplo, Sigmund Freud escribió en 1917 que “el complejo de la melancolía se comporta como una herida abierta” (Freud, 1917/1957, p. 253). Años más tarde, N. E. Miller (1964) propuso que sentirse enfermo durante la infección ayuda al organismo a conservar la energía y priorizar conductas que son críticas para la supervivencia. Éstas y otras observaciones tempranas allanaron el camino para otros pensamientos más sofisticados sobre el tema, dando lugar al concepto de conducta de enfermedad, antes citado (Dantzer & Kelley, 1989). Poco después, se realizó la conexión entre conductas de enfermedad, citocinas, inflamación y depresión. En su trabajo pionero en este tema, Smith (1991) desarrolló la teoría de los macrófagos de la depresión, describiendo por primera vez la noción de que las citocinas, pueden actuar en el cerebro para causar depresión. Desde entonces numerosos trabajos

han puesto de manifiesto el papel de un sistema inmune innato activado en la depresión, dando lugar a la hipótesis inflamatoria de la depresión (Maes, 1995).

Tomando como base los datos obtenidos en sujetos con depresión, es evidente que algunos pacientes (o un subgrupo de pacientes deprimidos) presentan un aumento de marcadores inflamatorios. Así, varios meta-análisis y/o revisiones de cientos de artículos publicados en esta área concluyen que la IL-6, el TNF- $\alpha$  y la proteína C reactiva (PCR) son los marcadores inflamatorios que con mayor fiabilidad se encuentran aumentados en pacientes con depresión mayor (Dowlati et al., 2010; Liu et al., 2012). Además, los datos indican la existencia de una correlación entre la concentración de factores inflamatorios y el número y severidad de síntomas depresivos (Hiles et al., 2008). También se ha encontrado un aumento en la expresión en una serie de citocinas en muestras postmortem de víctimas de suicidio que padecieron depresión (Miller et al., 2009). Por otra parte, se ha sugerido que en el estado inflamatorio subyacente a la depresión puede estar comprometido el funcionamiento antiinflamatorio, ya que los niveles séricos de la citocina antiinflamatoria IL-10 correlacionan negativamente con los síntomas depresivos en individuos sin tratamiento (Dhabhar et al., 2009). Es interesante señalar, que no sólo se ha evidenciado un estado inflamatorio en la depresión, sino que se ha puesto de manifiesto que la inflamación periférica puede preceder a la ocurrencia de ésta. Así, niños con elevados niveles circulantes de IL-6 a la edad de 9 años presentaron un riesgo 10% mayor de desarrollar depresión a la edad de 18 años, que la población general de niños con bajos niveles de IL-6 (Khandaker et al., 2014).

Apoyos adicionales a la hipótesis inflamatoria de la depresión proceden de informes que muestran que la prevalencia de síntomas depresivos es relativamente elevada en pacientes no-medicados, con enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, hepatitis C crónica, esclerosis múltiple, diabetes, enfermedad coronaria, algunos tipos de cáncer) (Evans et al., 2005; Kessler, 2009). En el caso de la hepatitis C, por ejemplo, el 28% de los enfermos son diagnosticados de trastorno depresivo mayor (Golden et al., 2005). La alta prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con cáncer ha sido referida en numerosos estudios. Aunque los datos pueden variar en función del tipo y gravedad del tumor, así como del tipo de trastorno depresivo considerado, se estima que la prevalencia media de la depresión en pacientes con cáncer es del 30% (Hotopf, et al., 2002).

Las asociaciones descritas son fundamentalmente correlacionales, y como tales, no indican si los niveles elevados de citocinas causan depresión o si son de alguna manera secundarios al trastorno (por ejemplo, resultado de alteraciones del sueño o de la enfermedad física). Sin embargo, otro gran cuerpo de evidencias que proceden de datos de la administración de estímulos inflamatorios, apoyan la hipótesis inflamatoria de la depresión. Así, la inmunoterapia con la citocina proinflamatoria IFN- $\alpha$  para la hepatitis C y para algunos tipos de cáncer promueve la aparición de síntomas depresivos (Capuron & Miller, 2004; Conversano et al., 2015). En un estudio realizado en pacientes estables con hepatitis se observó que, junto a síntomas de anhedonia y fatiga, la administración a largo plazo de IFN- $\alpha$  daba lugar a una menor activación en áreas cerebrales relacionadas con la recompensa (Capuron et al., 2012). Es interesante señalar, además, que los efec-

tos depresivos inducidos por IFN- $\alpha$  pueden ser atenuados por el tratamiento antidepressivo (Raison et al., 2006).

Teniendo en cuenta los datos anteriormente citados (la asociación de citocinas periféricas y trastornos depresivos) y que la activación inmune puede extenderse al SNC, la siguiente pregunta sería cómo, o a través de qué vías o mecanismos, pueden las citocinas producir alteraciones de la función cerebral asociadas con la depresión.

### **5.1. Mecanismos a través de los cuales las citocinas pueden alterar la función cerebral**

Es interesante el hecho de que las citocinas pueden interactuar en cualquier aspecto patofisiológico relevante para la regulación del estado de ánimo asociado a la depresión, que incluye una disfunción de sistemas monoaminérgicos y del eje HPA, cambios en factores de crecimiento y neuropéptidos, alteraciones en la transmisión de glutamato y una disminución de la neurogénesis (para una revisión ver Felger & Lotrich, 2013 y Haroon et al., 2012).

Probablemente el mecanismo mejor estudiado por el cual las citocinas afectan a la conducta son sus efectos sobre el metabolismo de neurotransmisores. Hay varias vías a través de las cuales las citocinas inflamatorias conducen a una reducción en la disponibilidad sináptica de monoaminas (serotonina, dopamina y noradrenalina), lo cual se cree que es un mecanismo fundamental en la patofisiología de la depresión (Gillespies et al., 2009). El triptófano es el principal precursor de la serotonina, por lo que su disponibilidad determinará la cantidad de serotonina sintetizada en el cerebro. Esta disponibilidad se verá afectada por la actividad de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que es estimulada por las citocinas y que convierte el triptófano en kinurenina, reduciendo la posibilidad de sintetizar serotonina en el cerebro. Diversos estudios en animales ponen de relieve el papel crítico de la activación de la enzima IDO en el desarrollo de conductas tipo-depresivas (O Connor et al. 2009a, 2009b).

Aunque inicialmente la atención se centró en la depleción de triptófano y por tanto de serotonina, datos obtenidos en estudios con animales demostraron que la administración de kinurenina podía inducir conductas de tipo depresivo reflejadas por test conductuales validados para determinar conductas de tipo depresivo, como el test de natación forzada (FST) y test de suspensión por la cola (TST) (Krishnan & Nestler, 2008), sin producir cambios en los niveles de serotonina (O Connor et al., 2009a). En humanos, un aumento en kinurenina y disminución en triptófano se ha asociado con la depresión y con la severidad de los síntomas depresivos (Bonaccorso et al., 2002, Capuron et al., 2003). Además, productos de las reacciones en cadena de esta vía podrían ser, también, responsables de alteraciones en estructuras cerebrales y del deterioro de la función neuronal (Figura 3). La kinurenina puede ser convertida, en las células de la microglía, en ácido quinolínico, un compuesto neurotóxico que aumenta el estrés oxidativo, pudiendo producir muerte neuronal. El ácido quinolínico puede también estimular la actividad de neuronas glutamatérgicas, conduciendo a un aumento de la excitotoxicidad y a una disminución en la producción del factor neurotrófico derivado del

cerebro (BDNF: brain derived neurotrophic factor) necesario para la neurogénesis (Hardingham et al., 2002), proceso importante en el desarrollo de la depresión y en la actividad de los antidepresivos (Duman & Monteggia, 2006).

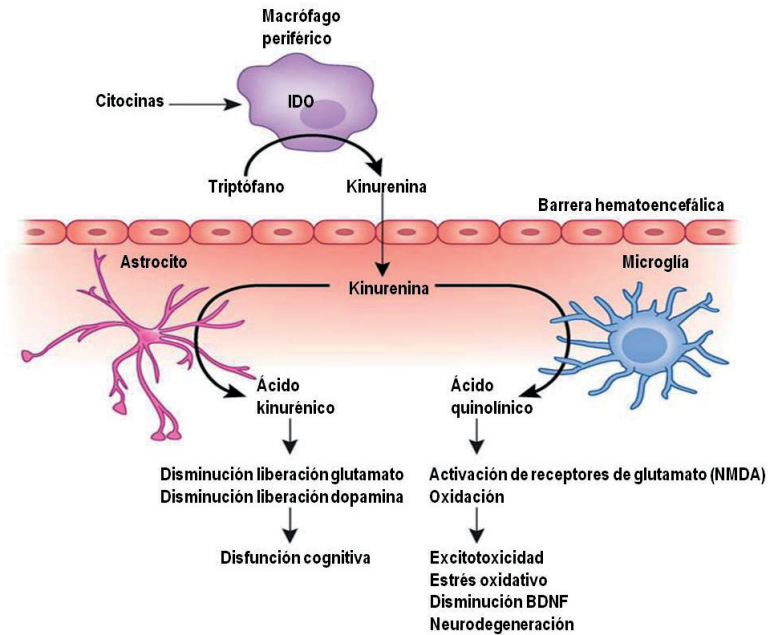


Figura 3. Vía de la IDO y de la kinurenina en la patología del SNC inducida por las citocinas. La activación de la IDO inducida por las citocinas en células inmunitarias periféricas (macrófagos y células dendríticas) o en células del cerebro (microglía, astrocitos y neuronas) conduce a la producción de kinurenina, la cual se convierte en ácido kinurénico en astrocitos o en ácido quinolinico en la microglía. El ácido kinurénico puede, por vía indirecta, reducir la liberación de glutamato, así como de la dopamina, lo cual puede contribuir a la disfunción cognitiva. Por el contrario, el ácido quinolinico, a través de la activación del receptor NMDA, puede aumentar la liberación de glutamato, así como la peroxidación de los lípidos, contribuyendo así a la excitotoxicidad, al estrés oxidativo, y en última instancia a la neurodegeneración. BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; IDO, idolamina 2,3-dioxigenasa; NMDA, N-metil-D-aspartato.

En este contexto, es de resaltar que se han hallado niveles altos de ácido quinolínico en la microglía de regiones específicas del cerebro en víctimas de suicidio que padecían depresión (Steiner et al., 2011) y también en líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados con IFN- $\alpha$  que presentaban síntomas de depresión (Raison et al., 2010). Por otra parte, en las células de la glía denominadas astrocitos, la kinurenina es convertida en ácido kinurénico el cual disminuye la liberación de dopamina (Wu et al., 2007), que como hemos dicho anteriormente puede estar implicada en la patofisiología de la depresión.



Otra vía por la cual las citocinas pueden influir en la neurotransmisión es a través de la alteración de la tetrahydrobiopterina (BH4) (Figura 4). La BH4 es un cofactor enzimático esencial para síntesis de monoaminas, que puede ser alterada por las citocinas inflamatorias a través de dos mecanismos potenciales. Primero, la BH4 es también cofactor para la conversión de arginina en óxido nítrico (NO) por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) y las citocinas pueden estimular esta enzima, aumentando la producción de NO. Esto conllevaría la utilización y gasto de BH4 reduciendo su disponibilidad para las reacciones de síntesis de neurotransmisores. Además, las citocinas podrían aumentar la generación de radicales de nitrógeno y de oxígeno y contribuir a un estado oxidativo y éste, a su vez, a una degradación irreversible de BH4. Una alteración en BH4 en el cerebro se ha correlacionado con aumento de marcadores inflamatorios en pacientes médicamente enfermos y con síntomas de depresión (Capuron et al., 2011). También se ha encontrado que, en pacientes tratados con IFN- $\alpha$ , medidas indirectas de la actividad de BH4 correlacionaban con la concentración de dopamina, así como con síntomas de depresión (Felger et al., 2013).

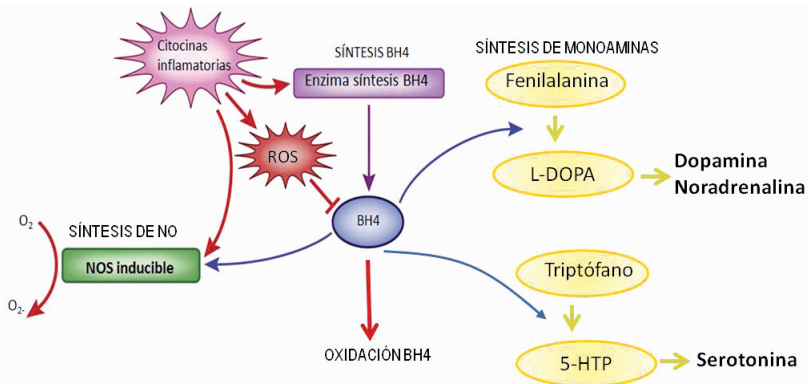


Figura 4. Efectos de citocinas inflamatorias en la síntesis y la oxidación de BH4, y en la actividad de la óxido nítrico sintasa, que contribuyen a la disminución de la disponibilidad de BH4 para la síntesis de monoaminas. Aunque las citocinas inflamatorias inducen la expresión de una enzima necesaria para la síntesis de BH4, también aumentan tanto ROS, como la actividad de la NOS inducible. El aumento de la oxidación de BH4 por ROS así como el aumento de actividad de la NOS inducible resulta en la generación de radicales libres. Esta producción de radicales libres contribuye aún más al estrés oxidativo y a la reducción de BH4. En última instancia, las citocinas inflamatorias conducen a la disminución de la disponibilidad de BH4 para la síntesis de monoaminas. BH4, tetrahydrobiopterina; L-DOPA, L-3,4-dihidrofenilalanina; 5-HTP, 5-hidroxitriptamina; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintetasa; ROS, especies reactivas de oxígeno.

Otro de los resultados más reproducibles en pacientes con depresión mayor son las alteraciones del eje HPA. Pacientes con depresión mayor muestran un aumento en la concentración de hormonas del eje HPA, ACTH y el cortisol y del péptido regulador del eje CRH, así como una concomitante resistencia a glucocorticoides

circulantes. Esta resistencia, en la que se produce una disminución de la sensibilidad a los efectos inhibitorios de los glucocorticoides, implicaría un fallo en la autorregulación del eje HPA. Los pacientes deprimidos también muestran un patrón de secreción de cortisol alterado. Sorprendentemente, las citocinas inflamatorias son capaces de producir todas estas anomalías, incluyendo la resistencia de glucocorticoides. Tras la primera administración de INF- $\gamma$  se produce una respuesta aguda de ACTH y cortisol intensa, que correlaciona con el subsiguiente desarrollo de síntomas depresivos durante la terapia con INF- $\gamma$  en pacientes con cáncer. La administración crónica se asocia con un patrón cíclico alterado de secreción de cortisol que correlaciona con el desarrollo de depresión y fatiga (para una revisión ver Horowitz et al., 2013).

Todos estos datos ponen, por tanto de manifiesto, la existencia de mecanismos cerebrales que pueden vincular la inflamación con la depresión, aunque quedan muchos aspectos de estos mecanismos por resolver. Tampoco se sabe si una sola citocina es de particular relevancia en lo que se refiere al desarrollo de la depresión, o si los síntomas o conjunto de síntomas (clusters) evolucionan debido a las acciones de varias citocinas o de las interacciones entre citocinas y otros factores. A este respecto, parece que los niveles de citocinas circulantes puede variar mucho en individuos con características típicas *versus* atípicas de la depresión mayor (Karlovic et al., 2012).

## 5.2. Estrés, citocinas y depresión

Un aspecto central en la mayoría de las teorías actuales de la depresión es la noción de que el estrés, especialmente el estrés psicosocial, constituye uno de los factores de riesgo más importantes para la depresión (Beck, 1967; Blatt, 2004). Consistente con esta teoría, los acontecimientos estresantes vitales son uno de los mejores predictores de un inicio inminente de la depresión (Kessler, 1997; Kendler et al., 1999;). De hecho, algunos acontecimientos vitales, tales como los que implican rechazo social, aumentan en un 21,6% el riesgo de inicio de trastornos depresivos (Kendler et al., 2003). A pesar de ello, se conoce relativamente poco acerca de los procesos biológicos por los cuales el estrés puede dar lugar al trastorno. Sin embargo, existen evidencias substanciales de que el estrés psicosocial puede aumentar la actividad inflamatoria (en ausencia de heridas) reforzando así la hipótesis del papel de las citocinas en la depresión (Audet et al., 2014).

Datos procedentes de humanos y animales de laboratorio proporcionan evidencias convincentes a favor de que los neurocircuitos relacionados con el estrés y la inmunidad, forman un sistema integrado que evolucionó para proteger al organismo de un amplio rango de amenazas ambientales. Por ejemplo, en el contexto de un estresor de laboratorio que implica la realización de un discurso ante un panel de críticos supuestamente “expertos en conducta”, los sujetos experimentan la respuesta clásica de “lucha y huida” caracterizada por un aumento de la frecuencia cardiaca, aumento de presión sanguínea, así como de cortisol y adrenalina. Pero algo más sucede dentro del organismo que solicita una explicación más profunda. El estresor activa vías inflamatorias clave que conducen a un mar-

cado aumento de citocinas proinflamatorias, tales como la IL-6 (Bierhaus et al., 2003; Pace et al., 2006). En esencia, el cuerpo monta una respuesta inmune no contra un patógeno, sino contra una amenaza a la autoestima del sujeto. Otras experiencias estresantes, como el cuidado a largo plazo de un cónyuge con demencia (Kiecolt-Glaser et al., 2003), el enviudamiento (Schultze-Florey et al., 2012), el aislamiento prolongado (Yi et al., 2014), el desequilibrio entre esfuerzo-recompensa en el trabajo (Bellingrath et al., 2013) y las experiencias adversas en la edad temprana (Slopen et al., 2013) también aumentan la actividad inflamatoria y han sido asociadas con la depresión. Además, esta asociación adquiere una gran importancia cuando son estresores que incluyen una experiencia traumática (abuso, maltrato, etc) (Tursich et al., 2014). Así, en base a un meta-análisis, no sólo se concluyó que la exposición a un trauma durante la infancia o la edad adulta, estaba positivamente asociada con niveles altos de citocinas (IL-1B, IL-6 y TNF- $\alpha$ ), sino que esta asociación fue especialmente pronunciada en individuos que habían desarrollado síntomas neuropsiquiátricos.

¿Cómo puede el estrés psicosocial desencadenar una respuesta inflamatoria? Un aspecto clave de la respuesta inflamatoria es que es anticipatoria, es decir, se produce una redistribución y tráfico de las células inmunes innatas hacia el lugar de la posible herida o infección, antes de que ésta se produzca. Esta respuesta es adaptativa en el contexto de una amenaza física real, ya que mejora la cicatrización de heridas y la recuperación de la lesión, lo cual puede ser crítico para la supervivencia. Sin embargo, esta respuesta puede ser activada por amenazas en un entorno contemporáneo social, cuando un individuo es expuesto a condiciones adversas que implican conflicto social, evaluación, rechazo, aislamiento o exclusión, incluso por amenazas simbólicas o imaginadas, quizás por las implicaciones que históricamente han tenido para el peligro físico, dando lugar a un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la inflamación, incluida la depresión (Cole et al., 2012). Por otra parte, la activación más o menos crónica de esta vía, puede conducir, según algunos autores a una disminución de la defensa inmune antiviral (no mediada por citocinas inflamatorias) y, en consecuencia, a aumentar el riesgo a ciertas enfermedades infecciosas (para revisión ver Slavich & Irwin, 2014).

A pesar del avance en este campo de investigación, hay varias cuestiones sin resolver relativas a la relación entre factores de estrés social, la activación proinflamatoria, y la depresión. Parece evidente la existencia de diferencias individuales en esta relación ya que no siempre aparecen variaciones inflamatorias y características depresivas como resultado del estrés. ¿Por qué las citocinas o los mecanismos que estas moléculas ponen en marcha pueden desencadenar procesos depresivos en algunos sujetos o procesos de sensibilización que los hacen más vulnerables a la depresión, mientras que en otros no?

Para dar respuesta a estas cuestiones es fundamental el uso de modelos animales adecuados. Puesto que la exposición a situaciones de estrés psicosocial es uno de los predictores más robustos y predecibles de desarrollo de depresión en humanos, es también, la vía experimental principal para inducir conductas de tipo depresivo en animales de laboratorio. Los estresores sociales en roedores, especialmente los que implican una interacción social agresiva, promueven cam-

bios neurobiológicos (neurohormonales, monoaminérgicos, neurotróficos) implicados en la depresión y afectan a las citocinas proinflamatorias tanto periféricamente como en regiones cerebrales sensibles al estrés (Audet et al., 2014). Desde hace tiempo se conoce que el estatus social, dependiendo de si el organismo está en la parte superior o inferior de la jerarquía, puede ser particularmente estresante y puede tener efectos marcados en la salud y en el bienestar (Salposky, 2005). En este sentido, en estudios preclínicos se observó que algunas de las variaciones en citocinas producidas por la confrontación social eran diferentes en función del estatus social (Audet et al., 2010). Específicamente, el aumento de niveles de la citocina circulante IL-6 después del conflicto social era más pronunciado en los sujetos sumisos. Este efecto no solo depende del estatus social del sujeto sino también de la estrategia de afrontamiento que adopte durante las interacciones agresivas. Así, en nuestro laboratorio observamos que aquellos ratones con conductas pasivas (por ejemplo, inmovilidad, reducida reactividad, y baja agresión) durante las confrontaciones agresivas presentaron un aumento mayor de citocinas IL-6 y TNF- $\alpha$  periféricos en comparación con los sujetos con conductas activas (por ejemplo, menor inmovilidad y más conductas exploratorias). Del mismo modo, la reducción de la proteína BDNF hipocampal y alteraciones en la actividad del eje HPA y en la transmisión serotoninérgica fueron solo aparentes en aquellos ratones derrotados que desplegaron un perfil pasivo durante las interacciones agonísticas. Además, los sujetos con estrategia pasiva resultaron ser más vulnerables al estrés en el test de natación forzada, en el que manifestaron cambios conductuales indicativos de depresión (Gómez-Lázaro et al., 2011, 2012, Pérez-Tejada, 2013). Estos resultados están de acuerdo con la existencia de una vulnerabilidad individual que puede influir en la emergencia de trastornos depresivos, tal y como sucede en humanos. Aunque no hubo medidas de marcadores inflamatorios en el cerebro, posiblemente, estas citocinas periféricas hayan señalado el cerebro dando lugar a los cambios conductuales descritos. Otros autores utilizando diferentes paradigmas y modelos observaron cambios en la expresión de citocinas inflamatorias en diferentes regiones cerebrales producidos por estresores, aunque la naturaleza y la dirección de los cambios no fue siempre consistente. Esto no es enteramente inesperado ya que los efectos de los estresores sobre procesos biológicos varían con las características del estresor al cual es sometido el animal (Deán et al., 2005, Giba et al., 2008).

En un trabajo posterior en nuestro laboratorio, utilizando el mismo modelo de estrés social, observamos que un aumento más pronunciado de citocinas en sujetos pasivos se producía también en estructuras cerebrales importantes para la modulación de conductas de tipo depresivo, principalmente en el hipocampo, aunque también se observó una disminución en TNF- $\alpha$  en la corteza prefrontal (Joana et al., 2016), disminución observada también por otros autores tras la aplicación de un estrés psicológico agudo (Vecchiarelli et al., 2016). En contraste, en ratones dominantes/ganadores hubo un aumento de la citocina antiinflamatoria IL-10 en la corteza prefrontal (Stewart et al., 2015). Parece, por tanto, que la respuesta inflamatoria al estrés no puede ser siempre generalizada a todas las estructuras cerebrales y dado el impacto de la señalización inflamatoria sobre la excitabilidad neuronal y el comportamiento emocional, estos datos

pueden proporcionar una plataforma con la que explorar el patrón específico de señalización inflamatoria relacionada con las conductas de tipo-depresivo inducidas por el estrés.

Además, estos hallazgos sugieren que, durante las interacciones agresivas, las estrategias de afrontamiento pasivo pueden ser menos efectivas a la hora de moderar el impacto sobre las citocinas de estresores que implican conflicto social, que aquellas estrategias que implican un afrontamiento más activo. Es decir, ponen en evidencia la existencia de diferencias individuales en la vulnerabilidad a los efectos del estrés, tal y como sucede en humanos, poniendo de relieve la complejidad de la relación SN/SI. En esta línea, en el trabajo arriba citado realizado en nuestro laboratorio, tratamos de identificar las vías por las cuales las citocinas pueden alterar mediadores relacionados con la patofisiología de la depresión, así como los mecanismos subyacentes a la vulnerabilidad individual a desarrollar trastornos específicos relacionados con el estrés social. Así, encontramos cambios en receptores de la noradrenalina en la corteza prefrontal que dependían de la estrategia conductual adoptada y que correlacionaban con los niveles de expresión de la enzima iNOS (NOS inducible), cuya activación por las citocinas y su relación con el estrés oxidativo y la síntesis de monoaminas es conocida (Moylan et al., 2013; Felger et al., 2013).

### **5.3. Cáncer, citocinas y depresión**

Tal y como hemos señalado anteriormente, los paciente de cáncer padecen una alta prevalencia de trastornos depresivos. Parece hoy evidente que diversos factores relacionados entre sí, pueden subyacer a esta comorbilidad: la biología del tumor, la angustia asociada con el diagnóstico de cáncer y/o los tratamientos contra el cáncer. Sin embargo, a pesar de una reciente explosión en la investigación en esta área, estos factores están raramente diferenciados y siguen sin conocerse sus probables mecanismos de interacción.

Efectivamente, el propio diagnóstico de cáncer resulta un acontecimiento vital estresante y puede provocar una serie de respuestas tales como, shock, incredulidad, ansiedad, ira, desesperación, etc., que de persistir en el tiempo, pueden dar lugar a un trastorno de depresión mayor. Los pacientes de cáncer sufren altos niveles de alteraciones cognitivas, las cuales han sido atribuidas, además de al distrés relacionado con el diagnóstico, al deterioro de la calidad de vida, y a los efectos secundarios de los tratamientos primarios (Dantzer et al., 2012). Se observa por tanto, que en este contexto, son varias las posibles fuentes (estrés crónico, tratamientos, etc.,) que pueden producir un aumento de citocinas que podría favorecer la aparición de la depresión. Sin embargo, existe un vacío en el conocimiento del impacto independiente de los procesos biológicos asociados al tumor sobre síntomas afectivos y cognitivos, a pesar del reconocimiento de que los tumores son capaces de ejercer una influencia sobre el SNC (Lee et al., 2004) y de que la inflamación es inherente a todas las fases del desarrollo tumoral y de las metástasis (Colotta et al., 2009). Los tumores periféricos y su microambiente son fuente de varias citocinas y potencialmente utilizan vías neurales y/o humorales similares a la infección periférica para alcanzar el cerebro.

Con la utilización de modelos animales se pretende ahondar en este conocimiento, ya que permiten la diferenciación de factores biopsicosociales potencialmente aditivos/sinérgicos y el estudio empírico de los mecanismos subyacentes. Esencialmente, los modelos de tumor en roedores son comparables a los pacientes con cáncer antes del tratamiento, aunque las investigaciones tanto en humanos como en roedores, reflejan una considerable heterogeneidad en el tipo y timing de neoplasias investigadas. La mayoría de los estudios han encontrado un aumento en conductas de tipo depresivo en un amplio rango de modelos de tumor sólido, en relación a controles libres de tumor. Por ejemplo, ratones a los que se les inoculó subcutáneamente células de hepatoma murino presentaron, a los 12 días, un aumento en la duración de la inmovilidad en el TST (Qi et al. 2009). También se ha referido una disminución de la preferencia de sacarosa y aumento de inmovilidad en FST, indicativos de conducta de tipo depresivo, en ratones portadores de tumor ovárico o mamario, respectivamente (Pyter et al., 2009; Lamkin et al., 2011), y en ambos casos se observó un aumento concomitante de citocinas inflamatorias periféricas. En nuestro laboratorio, realizamos un estudio para analizar los efectos conductuales y neuroquímicos producidos durante la fase temprana de desarrollo tumoral y bajo circunstancias que son frecuentes en ratones macho, tales como la agresión territorial, utilizando un melanoma como modelo experimental de tumor (melanoma B16). Encontramos que el desarrollo tumoral temprano produjo cambios tanto a nivel conductual como fisiológico. Así, las respuestas conductuales de los ratones portadores de tumor, se caracterizaban por una evitación de la interacción social y por una disminución de la exploración no social (del entorno), consistentes con conductas de evitación que son síntomas típicos de sujetos deprimidos (Vegas et al., 2004). Encontramos, también, que el propio desarrollo tumoral temprano produjo alteraciones en la neurotransmisión, tales como un aumento de la actividad monoaminérgica en el hipotálamo y un aumento de receptores DA en la región cerebral del estriado, indicativo de una actividad dopaminérgica disminuida, que concuerda con resultados hallados en trabajos con otros modelos de tumor (Chuluyan et al., 2000). Además, estos cambios podían estar mediados por un aumento de la secreción de citocinas provocada por tumor, ya que se encontraron evidencias de una activación inmune en otros parámetros del sistema inmunitario.

En esta línea se sabe que muchos tipos de cáncer producen un aumento de citocinas proinflamatorias en regiones cerebrales que regulan conductas cognitivas y de tipo afectivo (Pyter et al., 2009; Yang et al., 2014) poniendo así, en marcha, los mecanismos por los que las citocinas pueden inducir cambios conductuales indicativos de depresión. Con el objetivo de ir avanzando en este campo, en nuestro laboratorio analizamos si el desarrollo tumoral promovía un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias en estructuras cerebrales, como el hipocampo, estriado y corteza prefrontal, y observamos que se produjo un aumento en la expresión de citocinas (IL-6), y en el caso de altos niveles de desarrollo tumoral, también de la citocina TNF- $\alpha$ . Junto a este aumento, los ratones portadores de tumor presentaban más episodios de inmovilidad en el TST y una disminución de la actividad serotoninérgica en la corteza prefrontal, que como hemos referido anteriormente es clave en la manifestación de comportamientos depresivos. Ésta disminución en actividad serotoninérgica pudo haber surgido de

la disminución en la disponibilidad de triptófano debida a la activación de la enzima IDO por las citocinas inflamatorias (Lebeña et al., 2014). Hoy día, se sabe, que la actividad de la enzima IDO se asocia con la inducción de tumor y, a menudo, se expresa en niveles altos en tumores sólidos (Munn & Mellor, 2013). Además se ha observado un patrón alterado, previo al tratamiento, en el metabolismo del triptófano en pacientes con cáncer (Sperner-Unterweger, et al., 2011).

Ahora bien, ésta no parece ser la única vía por la que la activación inmunitaria durante el desarrollo tumoral puede alterar la conducta, ya que algunos autores han encontrado que las consecuencias conductuales negativas del tumor están asociadas al aumento de la enzima iNOS (Yang et al., 2012). Son por tanto necesarias futuras investigaciones que permitan ir avanzando en el conocimiento de los posibles mecanismos que subyacen a la relación entre cáncer y depresión.

## 6. Intervención psicosocial

Teniendo en cuenta la asociación entre estrés psicosocial, actividad inmunitaria y desarrollo de enfermedades tanto físicas (cáncer) como mentales (depresión), una consecuencia lógica es poner a prueba los efectos de las intervenciones psicosociales, analizando su capacidad de paliar los efectos deletéreos del estrés y reducir el desarrollo y progresión de dichas enfermedades.

Dado el gran impacto del estrés en la depresión y su relación con alteraciones en las citocinas, habrá que considerar que aquellas experiencias y acontecimientos positivos, o interpretados como tales, actúen en contra de dichas alteraciones. De hecho, hay estudios en animales que indican que las intervenciones positivas en modelos animales de depresión (emparejar con coespecíficos a jóvenes previamente separados de sus madres, enriquecimiento ambiental...) reducen la elevación de citocinas inducida por el estrés (Tuchscherer et al., 2014). De la misma manera, los estudios realizados en humanos revelan que las experiencias positivas pueden actuar contrarrestando aquellas alteraciones en citocinas que contribuyen al empeoramiento de los estados de ánimo. Por ejemplo, las medidas psicosociales de afrontamiento positivo y de autoestima correlacionaron inversamente con los niveles de IL-6 (Sjögren et al., 2006), y la mejora de las estrategias de afrontamiento y la resiliencia se asociaron con una reducción de IL-6 (Schoen & Nowack, 2013).

Muchos estudios, la mayoría realizados en mujeres con cáncer de mama, han encontrado que las intervenciones psicosociales basadas en técnicas de relajación y en el manejo del estrés, así como el apoyo social, producen un efecto positivo sobre la calidad de vida, el ánimo deprimido, el distress y los trastornos sociales en pacientes con cáncer (Antoni et al., 2006). Estas técnicas de reducción del estrés implican un manejo del estrés desde la perspectiva cognitivo conductual (combinando técnicas de relajación con estrategias cognitivo-conductuales para cambiar pensamientos negativos y desarrollar habilidades de afrontamiento interpersonales). La eficacia de este tipo de terapias en el tratamiento de la depresión está bien documentada y se ha observado, además, que al mismo tiempo reduce la inflamación (Gazal et al., 2013). Otras técnicas de reducción del estrés basadas

en mindfulness, así como las terapias mente-cuerpo presentan también efectos sobre el estrés/distrés y sobre mediadores neuroendocrinos e inmunitarios, en mujeres con cáncer de mama. (McGregor & Antoni., 2009; Rosenkranz et al., 2013; Kiecolt-Glaser et al., 2014). Además de los cambios en las respuestas de estrés, es posible que las mujeres que recibieron intervenciones psicosociales, cambiaran también en relación a las conductas de salud (ejercicio, mejor nutrición, menos consumo de alcohol), cuyo efecto modulador sobre la actividad inmunitaria es hoy día conocido (Ferrucci et al., 2006; Gleeson et al., 2011; Leclercq et al., 2014). En cualquier caso, estos efectos positivos sobre el estilo de vida derivados de las intervenciones psicosociales contribuirían a un efecto neto beneficioso para el cuidado de pacientes con cáncer. Además, la mejora de los parámetros inmunitarios debidos a la reducción del estrés disminuye el riesgo de infecciones durante y después de la cirugía y de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer.

Por otra parte, se sabe hace tiempo que los factores sociales pueden actuar como moderadores de las respuestas de estrés. Particularmente, el apoyo social tiene la capacidad de disminuir algunos de los efectos adversos del estrés, posiblemente reduciendo la excesiva actividad del eje HPA y de estructuras cerebrales relacionadas con el estrés. El apoyo social puede también influir en la respuesta de citocinas plasmáticas, por lo demás, inducida por el estrés, pudiendo así influir en el estado de ánimo (Slavich & Irwin, 2014). De hecho, se ha encontrado que los supervivientes de cáncer que tuvieron apoyo social previo al tratamiento, posteriormente presentaban mayores niveles de bienestar. De hecho, en individuos con apoyo social más bajo, los niveles de IL-6 aumentaron a medida que progresaba la enfermedad, y esto predijo un aumento de síntomas depresivos (Hughes et al., 2014). En sujetos médicamente sanos, se ha observado una relación similar entre apoyo social, citocinas y bienestar general (Yang et al., 2014).

Es más controvertido, sin embargo, si estas intervenciones pueden afectar a la progresión del cáncer. Varias revisiones han dado como resultado diferentes conclusiones. Algunos estudios, en los que se utilizan intervenciones cognitivo-conductuales observaron una menor mortalidad debida al cáncer de mama y una menor recurrencia (Andersen et al., 2008). Esta reducción de la recurrencia podría ser debida a un efecto de las intervenciones sobre la actividad inmunitaria, ya que parece ser que la inflamación contribuye a dicha recurrencia (Cleeland et al, 2003; Cole et al., 2009). Sin embargo, otros estudios en países diferentes, utilizando otras terapias, por ejemplo terapias expresivas de apoyo, no encontraron ventajas en supervivencia relacionadas con la intervención (Kissane et al., 2007; Spiegel et al., 2007). Posiblemente, entre los factores que pueden explicar esta divergencia en los resultados esté el que las diferentes intervenciones puedan producir diferentes efectos fisiológicos. También se ha sugerido que para optimizar el estado neuroendocrinológico e inmunitario se requiera tanto de intervenciones psicológicas como farmacológicas que mitiguen totalmente los efectos deletéreos de la biología del estrés sobre el desarrollo tumoral.

Es evidente, por tanto, la relevancia de las aportaciones desde la Psicología (Psicobiología) para mejorar el estado de salud y la enfermedad, poniendo de relieve la importancia de las investigaciones sobre la relación entre Sistema Nervioso, Sistema Inmunitario y conducta.



## Bibliografía

- ANDERSEN, B. L.; THORNTON, L. M.; SHAPIRO, C. L.; FARRAR, W. B.; MUNDY, B. L.; YANG, H. C., et al. (2010). Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res*, 16(12), 3270-3278.
- ANDERSEN, B. L.; YANG, H. C.; FARRAR, W. B.; GOLDEN-KREUTZ, D. M.; EMERY, C. F.; THORNTON, L. M., et al. (2008). Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*, 113(12), 3450-3458.
- ANTONI, F. A. (1986). Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocrine Reviews*, 7(4), 351-378.
- ANTONI, M. H. (2013). Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S88-98.
- ANTONI, M. H.; LECHNER, S. C.; KAZI, A.; WIMBERLY, S. R.; SIFRE, T.; URCUYO, K. R., et al. (2006). How stress management improves quality of life after treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*, 74(6), 1143-1152.
- AUDET, M. C.; MANGANO, E. N. & ANISMAN, H. (2010). Behavior and pro-inflammatory cytokine variations among submissive and dominant mice engaged in aggressive encounters: moderation by corticosterone reactivity. *Front Behav Neurosci*, 4.
- AUDET, M. C.; MCQUAID, R. J.; MERALI, Z. & ANISMAN, H. (2014). Cytokine variations and mood disorders: influence of social stressors and social support. *Front Neurosci*, 8, 416.
- AZPIROZ, A.; ARREGI, A.; FANO, E.; GARMENDIA, L. & SÁNCHEZ-MARTÍN, J. R. (1994). Fighting Experiences and Natural Killer Cell Activity in Male Laboratory Mice (Vol. 20, pp. 67-72): *Aggressive Behavior*.
- AZPIROZ, A.; DE MIGUEL, Z.; FANO, E. & VEGAS, O. (2008). Relations between different coping strategies for social stress, tumor development and neuroendocrine and immune activity in male mice. *Brain Behav Immun*, 22(5), 690-698.
- BARTOLOMUCCI, A.; PALANZA, P.; GASPANI, L.; LIMIROLI, E.; PANERAI, A. E.; CERESINI, G., et al. (2001). Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependent. *Physiol Behav*, 73(3), 401-410.
- BECK, A. T. (1967). *Depression: clinical, experimental and theoretical aspects*. New York: Harper & Row.
- BEITIA, G.; GARMENDIA, L.; AZPIROZ, A.; VEGAS, O.; BRAIN, P. F. & ARREGI, A. (2005). Time-dependent behavioral, neurochemical, and immune consequences of repeated experiences of social defeat stress in male mice and the ameliorative effects of fluoxetine. *Brain Behav Immun*, 19(6), 530-539.
- BELLINGRATH, S.; ROHLEDER, N. & KUDIŁKA, B. M. (2013). Effort-reward-imbalance in healthy teachers is associated with higher LPS-stimulated production and lower glucocorticoid sensitivity of interleukin-6 in vitro. *Biol Psychol*, 92(2), 403-409.
- BEN-ELIYAHU, S. (2003). The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*, 17, S27-36.
- BEN-ELIYAHU, S.; PAGE, G. G.; YIRMIYA, R. & SHAKHAR, G. (1999). Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*, 80(6), 880-888.
- BENSCHOP, R. J.; SCHEDŁOWSKI, M.; WIENECKE, H.; JACOBS, R. & SCHMIDT, R. E. (1997). Adrenergic control of natural killer cell circulation and adhesion. *Brain Behav Immun*, 11(4), 321-332.
- BESEDOVSKY, H. O. & REY, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev*, 17(1), 64-102.
- (2007). Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun*, 21(1), 34-44.
- BIERHAUS, A.; WOLF, J.; ANDRASSY, M.; ROHLEDER, N.; HUMPERT, P. M.; PETROV,

- D., et al. (2003). A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(4), 1920-1925.
- BLALOCK, J. E.; SMITH, E. M. & MEYER, W. J. (1985). The pituitary-adrenocortical axis and the immune system. *Clin Endocrinol Metab*, 14(4), 1021-1038.
- BLATT, S. J. (2004). *Experiences of depression: Theoretical, clinical and research perspectives*. Washington, DC: American Psychological Association.
- BONACCORSO, S.; MARINO, V.; PUZELLA, A.; PASQUINI, M.; BIONDI, M.; ARTINI, M., et al. (2002). Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol*, 22(1), 86-90.
- CACHO, R.; FANO, E.; ARESO, P.; GARMENDIA, L.; VEGAS, O.; BRAIN, P. F., et al. (2003). Endocrine and lymphoproliferative response changes produced by social stress in mice. *Physiol Behav*, 78(3), 505-512.
- CAPURON, L. & MILLER, A. H. (2004). Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*, 56(11), 819-824.
- (2011). Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*, 130(2), 226-238.
- CAPURON, L.; NEURAUTER, G.; MUSSELMAN, D. L.; LAWSON, D. H.; NEMEROFF, C. B.; FUCHS, D., et al. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*, 54(9), 906-914.
- CAPURON, L.; PAGNONI, G.; DRAKE, D. F.; WOOLWINE, B. J.; SPIVEY, J. R.; CROWE, R. J., et al. (2012). Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Arch Gen Psychiatry*, 69(10), 1044-1053.
- CAPURON, L.; SCHROECKSNADL, S.; FÉART, C.; AUBERT, A.; HIGUERET, D.; BARBERGER-GATEAU, P., et al. (2011). Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*, 70(2), 175-182.
- CHULUYAN, H. E.; WOLCOTT, R. M.; CHERVENAK, R. & DUNN, A. J. (2000). Catecholamine, indoleamine and corticosteroid responses in mice bearing tumors. *Neuroimmunomodulation*, 8(3), 107-113.
- COLE, S. W. (2009). Chronic inflammation and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*, 27(21), 3418-3419.
- COLE, S. W.; CONTI, G.; AREVALO, J. M.; RUGGIERO, A. M.; HECKMAN, J. J. & SUOMI, S. J. (2012). Transcriptional modulation of the developing immune system by early life social adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(50), 20578-20583.
- COLE, S. W.; KEMENY, M. E.; FAHEY, J. L.; ZACK, J. A. & NALIBOFF, B. D. (2003). Psychological risk factors for HIV pathogenesis: mediation by the autonomic nervous system. *Biol Psychiatry*, 54(12), 1444-1456.
- COLOTTA, F.; ALLAVENA, P.; SICA, A.; GARLANDA, C. & MANTOVANI, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30(7), 1073-1081.
- CONVERSANO, C.; CARMASSI, C.; CARLINI, M.; CASU, G.; GREMIGNI, P. & DELL'OSSO, L. (2015). Interferon  $\alpha$  Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: Quality of Life and Depression. *Hematol Rep*, 7(1), 5632.
- DANTZER, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*, 933, 222-234.
- (2004). Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol*, 500(1-3), 399-411.
- DANTZER, R.; BLUTHÉ, R. M.; GHEUSI, G.; CREMONA, S.; LAYÉ, S.; PARNET, P., et al. (1998). Molecular basis of sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci*, 856, 132-138.
- DANTZER, R. & KELLEY, K. W. (1989). Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci*, 44(26), 1995-2008.

- DANTZER, R.; MEAGHER, M. W. & CLEELAND, C. S. (2012). Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. *Nat Rev Clin Oncol*, 9(7), 414-426.
- DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; FREUND, G. G.; JOHNSON, R. W. & KELLEY, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 46-56.
- DE MIGUEL, Z.; VEGAS, O.; GARMENDIA, L.; ARREGI, A.; BEITIA, G. & AZPIROZ, A. (2011). Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice. *Behav Brain Res*, 225(2), 554-561.
- DEAK, T.; BORDNER, K. A.; MCELDERRY, N. K.; BARNUM, C. J.; BLANDINO, P.; DEAK, M. M., et al. (2005). Stress-induced increases in hypothalamic IL-1: a systematic analysis of multiple stressor paradigms. *Brain Res Bull*, 64(6), 541-556.
- DHABHAR, F. S.; BURKE, H. M.; EPEL, E. S.; MELLON, S. H.; ROSSER, R.; REUS, V. I., et al. (2009). Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res*, 43(11), 962-969.
- DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, E. K., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446-457.
- DUMAN, R. S. & MONTEGGIA, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59(12), 1116-1127.
- EDWARDS, K. M.; BURNS, V. E.; REYNOLDS, T.; CARROLL, D.; DRAYSON, M. & RING, C. (2006). Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain Behav Immun*, 20(2), 159-168.
- EVANS, D. L.; CHARNEY, D. S.; LEWIS, L.; GOLDEN, R. N.; GORMAN, J. M.; KRISHNAN, K. R., et al. (2005). Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*, 58(3), 175-189.
- FANO, E.; SÁNCHEZ-MARTÍN, J. R.; ARREGI, A.; CASTRO, B.; ALONSO, A.; BRAIN, P., et al. (2001). Social stress paradigms in male mice: Variations in behavior, stress and immunology. *Physiol Behav*, 73(1-2), 165-173.
- FELGER, J. C.; LI, L.; MARVAR, P. J.; WOOLWINE, B. J.; HARRISON, D. G.; RAISON, C. L., et al. (2013). Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations. *Brain Behav Immun*, 31, 153-160.
- FELGER, J. C. & LOTRICH, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199-229.
- FELTEN, D. L.; FELTEN, S. Y.; CARLSON, S. L.; OLSCHOWKA, J. A. & LIVNAT, S. (1985). Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol*, 135(2 Suppl), 755s-765s.
- FERRUCCI, L.; CHERUBINI, A.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CORSI, A.; LAURETANI, F., et al. (2006). Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(2), 439-446.
- FREUD, S. (1957). Mourning and melancholia. In J. Strachey, translator (Ed.), *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud* (Vol. Vol. 14, pp. 243-258. Original work published 1917). London, England: Hogarth Press.
- GAZAL, M.; SOUZA, L. D.; FUCOLO, B. A.; WIENER, C. D.; SILVA, R. A.; PINHEIRO, R. T., et al. (2013). The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study. *Psychiatry Res*, 209(3), 742-745.
- GIBB, J.; HAYLEY, S.; GANDHI, R.; POULTER, M. O. & ANISMAN, H. (2008). Synergistic and additive actions of a psychosocial stressor and endotoxin challenge: Circulating and brain cytokines, plasma corticosterone and behavioral changes in mice. *Brain Behav Immun*, 22(4), 573-589.
- GILLESPIE, C. F.; GARLOW, S.J.; BINDER, E.B.; SCHATZBERG, A.F. & NEMEROFF, C.B. (2009). In A. F. N. Schatzberg, C.B. (Ed.), *Textbook of Psychopharmacology: American Psychiatric Publishing*.

- GLASER, R. & KIECOLT-GLASER, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*, 5(3), 243-251.
- GLEESON, M.; BISHOP, N. C.; STENSEL, D. J.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S. & NIMMO, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 11(9), 607-615.
- GOLDEN, J.; O'DWYER, A. M. & CONROY, R. M. (2005). Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*, 27(6), 431-438.
- GÓMEZ-LÁZARO, E.; ARREGI, A.; BEITIA, G.; VEGAS, O.; AZPIROZ, A. & GARMENDIA, L. (2011). Individual differences in chronically defeated male mice: behavioral, endocrine, immune, and neurotrophic changes as markers of vulnerability to the effects of stress. *Stress*, 14(5), 537-548.
- GÓMEZ-LÁZARO, E.; GARMENDIA, L.; BEITIA, G.; PEREZ-TEJADA, J.; AZPIROZ, A. & ARREGI, A. (2012). Effects of a putative antidepressant with a rapid onset of action in defeated mice with different coping strategies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 38(2), 317-327.
- HARDINGHAM, G. E.; FUKUNAGA, Y. & BADING, H. (2002). Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci*, 5(5), 405-414.
- HAROON, E.; RAISON, C. L. & MILLER, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137-162.
- HART, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev*, 12(2), 123-137.
- HOROWITZ, M. A.; ZUNSZAIN, P. A.; ANACKER, C.; MUSAELYAN, K. & PARIANTE, C. M. (2013). Glucocorticoids and inflammation: a double-headed sword in depression? How do neuroendocrine and inflammatory pathways interact during stress to contribute to the pathogenesis of depression? *Mod Trends Pharmacopsychiatri*, 28, 127-143.
- HOTOPF, M.; CHIDGEY, J.; ADDINGTON-HALL, J. & LY, K. L. (2002). Depression in advanced disease: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med*, 16(2), 81-97.
- HUGHES, S.; JAREMKA, L. M.; ALFANO, C. M.; GLASER, R.; POVOSKI, S. P.; LIPARI, A. M., et al. (2014). Social support predicts inflammation, pain, and depressive symptoms: longitudinal relationships among breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 38-44.
- ISHIHARA, Y.; MATSUNAGA, K.; IJIMA, H.; FUJII, T.; OGUCHI, Y. & KAGAWA, J. (1999). Time-dependent effects of stressor application on metastasis of tumor cells in the lung and its regulation by an immunomodulator in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 24(7), 713-726.
- JESSOP, D. S. (2002). Neuropeptides: modulators of immune responses in health and disease. *Int Rev Neurobiol*, 52, 67-91.
- JOANA, P T.; AMAIA, A.; ARANTZA, A.; GARIKOITZ, B.; ENERITZ, G. L. & LARRAITZ, G. (2016). Central immune alterations in passive strategy following chronic defeat stress. *Behav Brain Res*, 298(Pt B), 291-300.
- KANDIL, O.; & BORYSENKO, M. (1988). Stress-induced decline in immune responsiveness in C3H/HeJ mice: relation to endocrine alterations and tumor growth. *Brain Behav Immun*, 2(1), 32-49.
- KARLOVI, D.; SERRETTI, A.; VRKI, N.; MARTINAC, M. & MAR INKO, D. (2012). Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res*, 198(1), 74-80.
- KELLEY, K. W.; BLUTHÉ, R. M.; DANTZER, R.; ZHOU, J. H.; SHEN, W. H.; JOHNSON, R. W., et al. (2003). Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 17 Suppl 1, S112-118.
- KEMENY, M. E. & SCHEDLOWSKI, M. (2007). Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun*, 21(8), 1009-1018.
- KENDLER, K. S.; HETTEMA, J. M.; BUTERA, F.; GARDNER, C. O. & PRESCOTT, C. A. (2003). Life event dimensions of loss,

- humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 789-796.
- KENDLER, K. S.; KARKOWSKI, L. M. & PRESCOTT, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*, 156(6), 837-841.
- KESSLER, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*, 48, 191-214.
- KHANDAKER, G. M.; PEARSON, R. M.; ZAMMIT, S.; LEWIS, G. & JONES, P. B. (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 71(10), 1121-1128.
- KIECOLT-GLASER, J. K.; BENNETT, J. M.; ANDRIDGE, R.; PENG, J.; SHAPIRO, C. L.; MALARKEY, W. B., et al. (2014). Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 32(10), 1040-1049.
- KIECOLT-GLASER, J. K. & GLASER, R. (1999). Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? *Eur J Cancer*, 35(11), 1603-1607.
- KIECOLT-GLASER, J. K.; PREACHER, K. J.; MACCALLUM, R. C.; ATKINSON, C.; MALARKEY, W. B. & GLASER, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(15), 9090-9095.
- KISSANE, D. W.; GRABSCH, B.; CLARKE, D. M.; SMITH, G. C.; LOVE, A. W.; BLOCH, S., et al. (2007). Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psychooncology*, 16(4), 277-286.
- KRISHNAN, V. & NESTLER, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902.
- LAMKIN, D. M.; LUTGENDORF, S. K.; LUBAROFF, D.; SOOD, A. K.; BELTZ, T. G. & JOHNSON, A. K. (2011). Cancer induces inflammation and depressive-like behavior in the mouse: modulation by social housing. *Brain Behav Immun*, 25(3), 555-564.
- LEBEÑA, A.; VEGAS, O.; GÓMEZ-LÁZARO, E.; ARREGLI, A.; GARMENDIA, L.; BEITIA, G., et al. (2014). Melanoma tumors alter proinflammatory cytokine production and monoamine brain function, and induce depressive-like behavior in male mice. *Behav Brain Res*, 272, 83-92.
- LECLERCQ, S.; DE SAEGER, C.; DELZENNE, N.; DE TIMARY, P. & STÄRKEL, P. (2014). Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*, 76(9), 725-733.
- LEE, B. N.; DANTZER, R.; LANGLEY, K. E.; BENNETT, G. J.; DOUGHERTY, P. M.; DUNN, A. J., et al. (2004). A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation*, 11(5), 279-292.
- LIM, S. H.; CHAN, S. W.; LAI, J. H. & HE, H. G. (2015). A randomized controlled trial examining the effectiveness of a STOMA psychosocial intervention programme on the outcomes of colorectal patients with a stoma: study protocol. *J Adv Nurs*, 71(6), 1310-1323.
- LIU, Y.; HO, R. C. & MAK, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*, 139(3), 230-239.
- MAES, M. (1995). Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 19(1), 11-38.
- MAIER, S. F. (2003). Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*, 17(2), 69-85.
- MAIER, S. F. & WATKINS, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*, 105(1), 83-107.
- MANTOVANI, A.; SOZZANI, S.; LOCATI, M.; ALLAVENA, P. & SICA, A. (2002). Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 23(11), 549-555.

- MCGREGOR, B. A. & ANTONI, M. H. (2009). Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: a review of stress pathways and biological mediators. *Brain Behav Immun*, 23(2), 159-166.
- MILLER, A. H. (2009). Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun*, 23(2), 149-158.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V. & RAISON, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65(9), 732-741.
- MOYLAN, S.; MAES, M.; WRAY, N. R. & BERK, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*, 18(5), 595-606.
- MUNN, D. H. & MELLOR, A. L. (2013). Indoleamine 2,3 dioxxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol*, 34(3), 137-143.
- N.E., M. (1964). Some psychophysiological studies of the motivation and of the behavioral effects of illness. *Bulletin of the British Psychological Society*, 17, 1-20.
- O'CONNOR, J. C.; LAWSON, M. A.; ANDRÉ, C.; BRILEY, E. M.; SZEGEDI, S. S.; LESTAGE, J., et al. (2009). Induction of IDO by bacille Calmette-Guérin is responsible for development of murine depressive-like behavior. *J Immunol*, 182(5), 3202-3212.
- O'CONNOR, J. C.; LAWSON, M. A.; ANDRÉ, C.; MOREAU, M.; LESTAGE, J.; CASTANON, N., et al. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*, 14(5), 511-522.
- PACE, T. W.; MLETZKO, T. C.; ALAGBE, O.; MUSSELMAN, D. L.; NEMEROFF, C. B.; MILLER, A. H., et al. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*, 163(9), 1630-1633.
- PALERMO-NETO, J.; de OLIVEIRA MASSOCO, C. & ROBESPIERRE DE SOUZA, W. (2003). Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav Immun*, 17(1), 43-54.
- PALESH, O.; BUTLER, L. D.; KOOPMAN, C.; GIESE-DAVIS, J.; CARLSON, R. & SPIEGEL, D. (2007). Stress history and breast cancer recurrence. *J Psychosom Res*, 63(3), 233-239.
- PÉREZ-TEJADA, J.; ARREGI, A.; GÓMEZ-LÁZARO, E.; VEGAS, O.; AZPIROZ, A. & GARMENDIA, L. (2013). Coping with chronic social stress in mice: hypothalamic-pituitary-adrenal/ sympathetic-adrenal-medullary axis activity, behavioral changes and effects of antalarmin treatment: implications for the study of stress-related psychopathologies. *Neuroendocrinology*, 98(1), 73-88.
- PYTER, L. M.; PINEROS, V.; GALANG, J. A.; MCCLINTOCK, M. K. & PRENDERGAST, B. J. (2009). Peripheral tumors induce depressive-like behaviors and cytokine production and alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(22), 9069-9074.
- QI, H.; MA, J.; LIU, Y. M.; YANG, L.; PENG, L.; WANG, H., et al. (2009). Allostatic tumor-burden induces depression-associated changes in hepatoma-bearing mice. *J Neurooncol*, 94(3), 367-372.
- RAISON, C. (2006). The effects of hepatitis C and its treatment on mental health. *Focus*, 21(5), 4-6.
- RAISON, C. L.; DANTZER, R.; KELLEY, K. W.; LAWSON, M. A.; WOOLWINE, B. J.; VOGT, G., et al. (2010). CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*, 15(4), 393-403.
- RASSNICK, S.; SVED, A. F. & RABIN, B. S. (1994). Locus coeruleus stimulation by corticotropin-releasing hormone suppresses in vitro cellular immune responses. *J Neurosci*, 14(10), 6033-6040.
- RAUL, C.; LARRAITZ, G.; OSCAR, V. & ARANTZA, A. (2008). Effects of social stress on tumor development in dominant male mice with diverse behavioral activity profiles (Vol. 40, pp. 818-824): *Psicothema*.
- ROSENKRANZ, M. A.; DAVIDSON, R. J.; MACCOON, D. G.; SHERIDAN, J. F.; KALIN, N.

- H. & LUTZ, A. (2013). A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 27(1), 174-184.
- SAPOLSKY, R. M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308(5722), 648-652.
- SCHOEN, M. & NOWACK, K. (2013). Reconditioning the stress response with hypnosis CD reduces the inflammatory cytokine IL-6 and influences resilience: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract*, 19(2), 83-88.
- SCHULTZE-FLOREY, C. R.; MARTÍNEZ-MAZA, O.; MAGPANTAY, L.; BREEN, E. C.; IRWIN, M. R.; GÜNDEL, H. et al. (2012). When grief makes you sick: bereavement induced systemic inflammation is a question of genotype. *Brain Behav Immun*, 26(7), 1066-1071.
- SHAKHAR, G. & BEN-ELIYAHU, S. (1998). In vivo beta-adrenergic stimulation suppresses natural killer activity and compromises resistance to tumor metastasis in rats. *J Immunol*, 160(7), 3251-3258.
- SJÖGREN, E., LEANDERSON, P., KRISTENSON, M. & ERNERUDH, J. (2006). Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: studies on serum, saliva, and in vitro production by blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun*, 20(3), 270-278.
- SLAVICH, G. M. & IRWIN, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*, 140(3), 774-815.
- SLOPEN, N.; KUBZANSKY, L. D.; MCLAUGHLIN, K. A. & KOENEN, K. C. (2013). Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 188-200.
- SMITH, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*, 35(4), 298-306.
- SMYTH, M. J.; GODFREY, D. I. & TRAPANI, J. A. (2001). A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol*, 2(4), 293-299.
- SPERNER-UNTERWEGER, B.; NEURAUER, G.; KLIEBER, M.; KURZ, K.; MERANER, V.; ZEIMET, A., et al. (2011). Enhanced tryptophan degradation in patients with ovarian carcinoma correlates with several serum soluble immune activation markers. *Immunobiology*, 216(3), 296-301.
- SPIEGEL, D.; BUTLER, L. D.; GIESE-DAVIS, J.; KOOPMAN, C.; MILLER, E.; DIMICELI, S., et al. (2007). Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial. *Cancer*, 110(5), 1130-1138.
- STEFANSKI, V. & BEN-ELIYAHU, S. (1996). Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and beta-adrenergic mechanisms. *Physiol Behav*, 60(1), 277-282.
- STEINER, J.; WALTER, M.; GOS, T.; GUILLEMIN, G. J.; BERNSTEIN, H. G.; SARNYAI, Z., et al. (2011). Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*, 8, 94.
- STEWART, A. M.; ROY, S.; WONG, K.; GAIKWAD, S.; CHUNG, K. M. & KALUEFF, A. V. (2015). Cytokine and endocrine parameters in mouse chronic social defeat: implications for translational 'cross-domain' modeling of stress-related brain disorders. *Behav Brain Res*, 276, 84-91.
- THOMAS, B. C.; PANDEY, M.; RAMDAS, K. & Nair, M. K. (2002). Psychological distress in cancer patients: hypothesis of a distress model. *Eur J Cancer Prev*, 11(2), 179-185.
- TUCHSCHERER, M.; KANITZ, E.; PUPPE, B.; HAMEISTER, T. & TUCHSCHERER, A. (2014). Social support modulates splenocyte glucocorticoid sensitivity in piglets exposed to social deprivation stress. *Physiol Behav*, 131, 25-32.
- TURSICH, M.; NEUFELD, R. W.; FREWEN, P. A.; HARRICHARAN, S.; KIBLER, J. L.; RHIND, S. G. et al. (2014). Association of trauma exposure with proinflammatory activity: a transdiagnostic meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 4, e413.
- VECCHIARELLI, H. A.; GANDHI, C. P.; GRAY, J. M.; MORENA, M.; HASSAN, K. I. & HILL, M. N. (2016). Divergent responses of inflammatory mediators within the amygdala and medial prefrontal cortex to acute psychological stress. *Brain Behav Immun*, 51, 70-91.

- VEGAS, O.; FANO, E.; BRAIN, P. F.; ALONSO, A. & AZPIROZ, A. (2006). Social stress, coping strategies and tumor development in male mice: behavioral, neuroendocrine and immunological implications. *Psychoneuroendocrinology*, 31(1), 69-79.
- VEGAS, O.; GARMENDIA, L.; ARREGI, A.; BEITIA, G. & AZPIROZ, A. (2009). Effects of antalarmin and nadolol on the relationship between social stress and pulmonary metastasis development in male OF1 mice. *Behav Brain Res*, 205(1), 200-206.
- WU, H. Q.; RASSOULPOUR, A. & SCHWARCZ, R. (2007). Kynurenic acid leads, dopamine follows: a new case of volume transmission in the brain? *J Neural Transm (Vienna)*, 114(1), 33-41.
- WU, W.; YAMAURA, T.; MURAKAMI, K.; MURATA, J.; MATSUMOTO, K.; WATANABE, H., et al. (2000). Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sci*, 66(19), 1827-1838.
- YANG, M.; KIM, J.; KIM, J. S.; KIM, S. H.; KIM, J. C.; KANG, M. J., et al. (2014). Hippocampal dysfunctions in tumor-bearing mice. *Brain Behav Immun*, 36, 147-155.
- YANG, M.; KIM, J. S.; KIM, J.; JANG, S.; KIM, S. H.; KIM, J. C., et al. (2012). Acute treatment with methotrexate induces hippocampal dysfunction in a mouse model of breast cancer. *Brain Res Bull*, 89(1-2), 50-56.
- YANG, Y. C.; SCHORPP, K. & HARRIS, K. M. (2014). Social support, social strain and inflammation: evidence from a national longitudinal study of U.S. adults. *Soc Sci Med*, 107, 124-135.
- YI, B.; RYKOVA, M.; FEUERHECKER, M.; JÄGER, B.; LADINIG, C.; BASNER, M., et al. (2014). 520-d Isolation and confinement simulating a flight to Mars reveals heightened immune responses and alterations of leukocyte phenotype. *Brain Behav Immun*, 40, 203-210.