

Aleksandra Szczepankiewicz<sup>1, 2</sup>, Anna Leszczyńska-Rodziewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pneumonologii Dziecięcej, Alergologii i Immunologii Klinicznej,

III Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Genetyki w Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

# Geny związane z osią stresu w patogenezie choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej

## *Genes associated with stress response in the pathogenesis of unipolar and bipolar affective disorders*

Źródła finansowania:

Praca powstała dzięki grantowi MNiSW nr N N402 243835 oraz przy wsparciu finansowym Fundacji na rzecz Nauki Polskiej

### Abstract

*Dysregulation of hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis (HPA) is very important for development of affective disorders such as bipolar disorder and depression. The key role play so called stressor from the environment that leads to disturbed regulation of HPA axis and subsequent development of both mentioned disorders.*

*Due to high heritability of bipolar affective disorder and depression genetic background of dysregulated HPA axis was extensively analyzed. The most important seem three pathways associated with adrenocorticotropin, vasopressin and glucocorticoids. Several candidate genes have been identified including genes encoding hormones, their receptors and secondary messenger systems.*

*In the present work we discussed the role of genes associated with dysregulation of HPA axis in the pathogenesis of bipolar affective disorder and depression including differential clinical subtypes. **Psychiatry 2010; 7, 2: 61–67***

**key words:** bipolar affective disorder, depression, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, stress, gene, polymorphism

### Wstęp

Twórcą pojęcia „stresu” jest Hans Selye, który określił go jako reakcję organizmu na tak zwany stresor, czyli bodziec ze środowiska, który odpowiada za ten stan. Definicję stresu sformułowaną przez Selye opracowano na podstawie obserwacji zwierząt, w przy-

padku których zadziałanie bodźcem stresowym wywołuje wiele niespecyficznych reakcji, niezależnych od rodzaju bodźca stresowego [1]. Biologiczna odpowiedź na stres jest związana z osią podwzgórze-przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis*) i prowadzi do aktywacji układu współczulnego. W odpowiedzi na czynnik stresowy (fizyczny, emocjonalny, poznawczy) dwa neurohormony: kortykoliberyna (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) oraz wazopresyna (AVP, *arginine vasopressin*) pobudzają wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*),

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Szczepankiewicz  
Zakład Genetyki w Psychiatrii  
oraz Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej  
i Immunologii Klinicznej, III Katedra Pediatrii  
UM im. K. Marcinkowskiego  
ul. Szpitalna 27/33, 61–572 Poznań  
tel.: (61) 849 13 11, faks: (61) 848 01 11  
e-mail: alszczep@amp.edu.pl

który stymuluje sekrecję kortykosteroidów w korze nadnerczy, głównie glikokortykoidów, takich jak kortyzol, główny hormon wydzielany w odpowiedzi na czynnik stresowy, który oddziałuje na liczne narządy w ludzkim organizmie poprzez dwa rodzaje receptorów: mineralokortykoidowy (MR, *mineralocorticoid receptor*) oraz glikokortykoidowy (GR, *glucocorticoid receptor*) [2]. Upośledzone działanie kortykosteroidów powoduje zablokowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego, co uniemożliwia supresję uwalniania hormonów CRH i AVP z podwzgórza i hormonu ACTH z przysadki, co z kolei prowadzi do przewlekłego podwyższonego stężenia kortyzolu we krwi. Taka chroniczna dysregulacja osi HPA prowadzi do rozwoju schorzeń związanych ze stresem, między innymi chorób układu krążenia oraz zaburzeń psychicznych, głównie choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) i dwubiegunowej (ChAD) [3–5]. Potwierdzeniem zaburzonego sprzężenia zwrotnego i nieprawidłowej regulacji osi HPA jest zwiększona odpowiedź ACTH i kortyzolu w teście supresji deksametazonem w połączeniu z CRH (*Dex/CRH, dexamethasone-corticotrophin releasing hormone test*) u osób z objawami depresji, a zmiany te normalizują się po zastosowaniu terapii lekami przeciwdepresyjnymi [6–9] lub elektrowstrząsów zarówno u ludzi, jak i na modelu zwierzęcym [10], a także w czasie remisji [11].

U pacjentów chorych na depresję obserwuje się wiele objawów związanych z zaburzeniem regulacji osi HPA, między innymi podwyższone stężenie kortyzolu zarówno w surowicy krwi, jak i ślinie, podwyższone stężenie kortyzolu w moczu, zaburzenia wydzielania kortyzolu w odpowiedzi na supresję deksametazonem, zmniejszoną aktywność receptorów kortykosteroidowych oraz wzmoczoną odpowiedź nadnerczy na ACTH. U części pacjentów stwierdzono także rozrost nadnerczy [3]. Podwyższone wydzielanie ACTH występuje u chorych na depresję niezależnie od stężenia kortyzolu, potwierdzając nadmierne ośrodkowe wydzielanie ACTH. W badaniach prowadzonych u osób obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia depresji wykazano, że zaburzenia funkcji osi HPA występują jeszcze przed wystąpieniem objawów choroby, co sugeruje, że na podstawie wyników badań można przewidywać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji [12].

#### **Regulacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w zaburzeniach afektywnych**

Zaburzona regulacja osi HPA i zmieniona odpowiedź na stres odgrywają istotną rolę w patogenezie ChAJ i ChAD [13–18]. Podkreśla się istotny udział kilku hor-

monów kluczowych dla działania osi HPA, między innymi kortykoliberyny, wazopresyny i glikokortykosteroidów.

Jeśli chodzi o kortykoliberynę, u chorych na depresję zaobserwowano zwiększoną aktywność neuronów CRH, czterokrotnie większą liczbę neuronów zależnych od CRH w jądrze przykomorowym, a także podwyższoną liczbę neuronów wykazujących koekspresję wazopresyny oraz podwyższone stężenie mRNA (*messenger ribonucleic acid*) CRH w jądrze przykomorowym w porównaniu z osobami zdrowymi [19–20]. Podwyższone ośrodkowo stężenie CRH może być odpowiedzialne za niektóre z objawów depresji, co potwierdzają wyniki badań na modelu zwierzęcym, w których podanie domózgowo CRH powoduje zmniejszenie łaknienia, obniżenie libido, zaburzenia snu i czynności psychomotorycznych oraz wzrost objawów lękowych [21]. Sugeruje się, że nadmierna aktywność neuronów CRH może się wiązać z melancholicznym podtypem depresji charakteryzującym się anhedonią, porannym pogorszeniem samopoczucia, wczesnym rannym budzeniem się oraz znaczącym spadkiem łaknienia powiązany ze spadkiem wagi. Ponadto wykazano, że w leczeniu depresji, zwłaszcza podtypu melancholicznego, skuteczne są leki z grupy antagonistów receptora CRH [22]. Podawanie tych leków przeciwdepresyjnych hamuje wydzielanie CRH poprzez stymulację ekspresji receptora glikokortykosteroidowego. Ponadto zaobserwowano, że po leczeniu przeciwdepresyjnym stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym ulega obniżeniu [23–24]. Innym neuropeptydem, którego rolę postuluje się w patogenezie choroby afektywnej jednobiegunowej jest wazopresyna. W przebiegu depresji stwierdzono wzmoczoną reaktywność przysadkowej wazopresyny [25], podwyższone stężenie mRNA dla wazopresyny w jądrze nadwzrokowym [26], co może być związane z obserwowanym podwyższonym stężeniem AVP w surowicy [27], a także z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych [28]. Ponadto, u pacjentów chorych na depresję ze stwierdzonymi próbami samobójczymi w wywiadzie, zanotowano niższe stężenia kortyzolu i ACTH w teście supresji deksametazonem i CRH w porównaniu z pacjentami depresyjnymi bez prób samobójczych w wywiadzie [29]. U tych pacjentów obserwowano również niższe stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym [30].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że w czasie przewlekłego stresu (a takim stanem jest depresja), to wazopresyna jest głównym czynnikiem stymulującym wzrost ACTH, podczas gdy w czasie ostrego stresu jest to głównie CRH. Uwalnianie zwiększonych

ilości wazopresyny z przysadki powoduje podwyższenie stężenia ACTH. Potwierdzono to w badaniach, w których podawana dożylnie wazopresyna powodowała podniesienie stężenia ACTH i kortyzolu zarówno u osób zdrowych, jak i chorujących na depresję. Ponadto w depresji zaobserwowano korelację podwyższonego stężenia wazopresyny z podwyższonym stężeniem kortyzolu w osoczu [31]. Wykazano również istotną rolę wazopresyny i jej receptora 1B (AVPR1B, *arginine vasopressin receptor 1B*) w aktywacji osi HPA w odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne [32].

Istotną rolę w rozwoju objawów depresyjnych przypisuje się także glikokortykosteroidom, ponieważ obserwuje się osłabione działanie sprzężenia zwrotnego na hamowanie wydzielania kortyzolu. Zjawisko to jest wykorzystywane w leczeniu depresji deksametazonem, który ma na celu ocenę działania osi HPA [33] i przydatne w wykrywaniu zaburzeń dotyczących regulacji tej osi (obserwowanych między innymi w depresji), w której nie obserwuje się hamowania wydzielania kortyzolu i ACTH. W badaniach klinicznych nad inhibitorami syntezy kortyzolu stosowanymi w leczeniu depresji obserwowano znaczną poprawę, która nie została zauważona, gdyby przyczyną objawów depresji było jedynie zwiększone stężenie CRH [34]. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów chorych na depresję psychiczną wykazano, że leczenie ukierunkowane na interakcje z osią PPN, szczególnie odpowiednimi dawkami antagonistów receptorów glikokortykosteroidowych (GR, *glucocorticoid receptor*), na przykład mifepristonem — RU-486, prowadziło do poprawy wyników klinicznych [35]. Ponadto zastosowanie leków przeciwdepresyjnych powodowało normalizację stężenia glikokortykosteroidów na modelu zwierzęcym [36], co jak dotąd nie zostało potwierdzone u ludzi chorujących na depresję. Sugeruje się, że podwyższone stężenie glikokortykosteroidów i obniżone stężenie CRH mogą wiązać się z atypowym podtypem depresji, charakteryzującym się wzmocnionym łaknieniem, nadmierną sennością, nadreaktywnością na bodźce ze środowiska zewnętrznego i osłabieniem [37]. Dodatkowo hipotezę udziału glikokortykosteroidów w rozwoju depresji potwierdzono poprzez obserwacje pacjentów ze stwierdzoną chorobą Cushinga (szczególnie o długotrwałym przebiegu), ponieważ znacząca ich grupa ma objawy depresji atypowej [38].

Ekspresję receptorów GR wykazano w wielu regionach mózgu, takich jak hipokamp oraz kora przedczołowa, odpowiedzialnych za funkcje poznawcze. Te regiony są także niezwykle istotne w regulacji osi HPA,

a stymulacja glikokortykosteroidami może być zwiększona na poziomie jąder migdałowatych kory przedczołowej i jąder szwu, wpływając na aktywność osi HPA oraz, w efekcie działania przewlekłego stresu, na pamięć. Neurony z jądra przykomorowego oddają projekcje do wyniosłości pośrodkowej, ale także do innych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN), gdzie regulują wydzielanie ACTH poprzez unerwienie autonomiczne. Stopień nadreaktywności HPA (wskutek zwiększonej ekspresji GR w korze przedczołowej) koreluje zatem również z nasileniem zaburzeń poznawczych, ponieważ gromadzący się w hipokampie nadmiar glikokortykosteroidów uszkadza go, co może niekiedy prowadzić do jego atrofii [39].

Niedawno odkryto rolę białek z grupy immunofilin w przekazywaniu i regulacji szlaku sygnałowego glikokortykosteroidów. Wykazano między innymi, że białko FKBP51 może hamować wiązanie kortyzolu z receptorem GR, co przy dużej przewodzie ilości białka FKBP51 nad białkiem FKBP52 może powodować niewrażliwość na kortyzol. W świetle danych dotyczących zaburzonej regulacji działania GR w mózgu w przebiegu depresji, wskazuje się na istotną rolę stosunku FKBP52 do FKBP51 w zaburzeniach, w których pośredniczy receptor GR, takich jak ChAJ i ChAD [40].

### Podłoże genetyczne

Pomimo niezbitych dowodów świadczących o wysokiej odziedziczalności chorób związanych ze stresem, liczba znaczących odkryć genetycznych jest niewielka. Z powodu istotnego udziału osi HPA w odpowiedzi na stres, geny pośredniczące w regulacji tej osi są brane pod uwagę w pierwszej kolejności w badaniach asocjacyjnych zaburzeń związanych ze stresem o znaczącej odziedziczalności i dużej częstości zachorowań (między innymi w chorobach układu krążenia, ChAJ i ChAD). Jakkolwiek w przypadku ChAD zachorowalność oszacowano na około 1% populacji ogólnej w Europie [41], tak w przypadku ChAJ zachorowalność sięga 17%. W badaniach bliźniąt odziedziczalność oszacowano na 80–90% w przypadku ChAD oraz w granicach 33–44% dla ChAJ [42], zatem udział podłoża genetycznego w tych chorobach jest istotny.

Mechanizm dziedziczenia nie jest do końca jasny, choć najbardziej prawdopodobny wydaje się model wielogenowy, czyli współdziałanie wielu genów wchodzących w interakcję ze środowiskowymi czynnikami ryzyka. W związku z różnorodnością objawów występujących w chorobach afektywnych, ostatnio poszukuje się genów związanych z poszczególnymi podgrupami objawów klinicznych, które mogą być uwarunkowane zmianami w określonych genach.

### Geny związane z osią stresu

Do najważniejszych genów związanych z tym zagadnieniem należą: gen receptora glikokortykosteroidowego (GR), geny receptora dla CRH (CRHR1 i CRHR2) oraz gen receptora 1B wazopresyny (AVPR1B). Ponadto, w ostatnich latach ukazały się doniesienia o udziale genów immunofilin (między innymi FKBP51 i FKBP52) w patogenezie zaburzonego funkcjonowania osi PPN w rozwoju ChAD i ChAD.

#### Polimorfizm genu CRHR1

##### — receptor kortykoliberyny 1

Wykazano, że w depresji obserwuje się zwiększoną liczbę neuronów CRH w jądrach migdałowych [19, 43] oraz podwyższoną liczbę cząsteczek mRNA dla CRH zarówno w jądrach migdałowych [20], jak również w płynie mózgowo-rdzeniowym [44]. Podwyższone stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym normalizuje się po lekach antydepresyjnych [45], wykazano też, że antagoniści receptora dla CRH (CRHR1, *corticotropin releasing hormone receptor 1*) mają działanie przeciwdepresyjne [46]. W badaniu 3 polimorfizmów genu *CRHR1* wykazano związek z występowaniem depresji zarówno polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (rs242939), jak i haplotypu złożonego z 3 polimorfizmów [47]. Wykazano także związek polimorfizmów genu *CRHR1* z fenotypem nadużywania alkoholu [48], chociaż są też doniesienia wskazujące na brak takiej zależności [49].

#### Polimorfizm genu CRHR2

##### — receptor kortykoliberyny 2

Zaobserwowano między innymi, że u myszy pozbawionych genu *CRHR2* (*corticotropin releasing hormone receptor 2*) wystawionych na działanie czynnika stresowego następuje wczesne zahamowanie wydzielania ACTH, co wskazuje na bardzo ważną funkcję tego receptora w regulacji osi HPA w odpowiedzi na stres [50]. W badaniu de Luca i wsp. [51] wykazano, że polimorfizm genu *CRHR2* odgrywa istotną rolę w modyfikacji ryzyka zachowań samobójczych w przebiegu ChAD. Ponadto jest również istotny w podatności na depresję [52].

#### Polimorfizm genu AVPB1

##### — receptor wazopresyny 1B

Receptor wazopresyny 1B (V3) pośredniczy w przekazywaniu sygnału stymulującego uwalnianie ACTH po związaniu z neurohormonem — wazopresyną. Ekspresja mRNA receptora zachodzi w przysadce oraz licznych regionach mózgu i wielu tkankach obwodowych (nerki, serce, płuca, nadnercza) [53]. W du-

żym badaniu przeprowadzonym przez van West i wsp. [54] poddano analizie 5 polimorfizmów zlokalizowanych w regionach 5' i 3' UTR (*untranslated region*) genu *AVPB1*. Wykazano związek tego genu z depresją w populacji szwedzkiej oraz belgijskiej (na granicy istotności statystycznej) zarówno w analizie pojedynczych polimorfizmów, jak i haplotypów.

#### Polimorfizm genu GR

##### — receptor glikokortykosteroidowy

W regulacji osi PPN pośredniczą przede wszystkim glikokortykosteroidy, zatem jednym z pierwszych zasugerowanych genów branych pod uwagę w związku z odpowiedzią na stres był gen receptora dla glikokortykosteroidów. Wykazano między innymi znaczący związek polimorfizmu genu *GR* z odpowiedzią na stres psychospołeczny związany z wykonaniem testu TSST (*Trier Social Stress Test*), jednak istotność ta dotyczyła jedynie haplotypów oraz w podgrupie pacjentów podzielonych ze względu na płeć [55]. Dodatkowym potwierdzeniem zaangażowania genu *GR* w odpowiedź na stres były badania z zastosowaniem testu supresji deksametazonem w populacji osób starszych. Wykazano w nich między innymi związek polimorfizmów N363S i Bcl z zahamowaniem wydzielania ACTH i kortyzolu po doustnym podaniu deksametazonu [56–57]. Badanie asocjacyjne genu *GR* przeprowadzono również dla depresji [58]. Wykazano w nim asocjację zarówno pojedynczych polimorfizmów, jak i haplotypów genu *GR* z depresją w populacji szwedzkiej i belgijskiej. Faktami potwierdzającymi udział glikokortykosteroidów w chorobach związanych ze stresem są objawy depresyjne pojawiające się jako skutki uboczne u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami [11]. Wykazano także związek między zaburzeniami osi HPA a różnymi podtypami zaburzeń afektywnych. W swoich badaniach Gold i wsp. [38] oraz Gold i Chrousos [37] wykazali związek podwyższonego stężenia glikokortykosteroidów i obniżonego stężenia CRH z depresją atypową. Niektóre obserwacje wskazują, że za zaburzone działanie glikokortykosteroidów na oś PPN u wielu zdrowych probandów obarczonych ryzykiem wystąpienia choroby afektywnej, mogą odpowiadać zmiany w genie receptora glikokortykosteroidowego, sugerując udział genetycznego czynnika ryzyka [59]. W najnowszym badaniu przeprowadzonym przez Spijker i wsp. [60] wykazano związek genotypu heterozygotycznego A/G polimorfizmu 9β (rs6198) z mniejszą liczbą epizodów manii i hipomanii w przebiegu ChAD w porównaniu z innymi genotypami tego polimorfizmu.

Chociaż postuluje się, że polimorfizmy lub mutacje w genie receptora dla glikokortykosteroidów mogą być odpowiedzialne za stan względnej oporności na glikokortykosteroidy u znacznej części pacjentów chorych na depresję [3, 61], jak dotąd nie ma wyników badań jednoznacznie potwierdzających tę hipotezę.

### Geny immunofilin

W ostatnich latach istotną rolę przypisuje się również immunofilinom, tak zwanym białkom opiekuńczym receptora GR, które pośredniczą w jego translokacji do jądra komórkowego i modyfikują regulację osi HPA w odpowiedzi na stres. Najszerzej badany był udział genów *FKBP4* i *FKBP5*, wykazano bowiem, że wyciszenie genu *FKBP4* blokuje translokację receptora GR do jądra w odpowiedzi na aktywację kortyzolem, natomiast wyciszenie genu

*FKBP5* było związane ze zwiększoną ilością receptora w jądrze komórkowym [40]. W badaniach polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) genu *FKBP5* zaobserwowano związek kilku z nich z depresją oraz ich korelację ze zwiększoną liczbą nawrotów epizodów depresyjnych oraz szybką reakcją na leczenie [62, 63].

### Wnioski

Należy podkreślić, że istotny udział czynników genetycznych musi być rozpatrywany w świetle wpływu czynników środowiskowych. Jednymi z najważniejszych czynników ryzyka mogącymi wywołać epizod depresyjny są stresujące wydarzenia życiowe. Stąd analiza czynników środowiskowych powinna stanowić integralny element analizy genetycznej, by możliwa była właściwa interpretacja uzyskanych wyników badań genetycznych.

### Streszczenie

Zaburzona regulacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) ma istotne znaczenie w rozwoju choroby afektywnej zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej. Kluczowe jest zadziałanie czynnika stresowego, co prowadzi do zaburzenia regulacji osi HPA i w następstwie do rozwoju objawów między innymi obu wymienionych chorób.

Z uwagi na dużą dziedziczność choroby afektywnej dwubiegunowej oraz depresji, badano podłoże genetyczne zaburzonej regulacji osi HPA, ze szczególnym uwzględnieniem trzech szlaków: kortykotropowego, wazopresynowego i glikokortykosteroidowego, z których każdy odpowiada za określony fenotyp chorobowy. Zidentyfikowano wiele genów związanych z zaburzeniami osi PPN, w tym geny kodujące hormony, ich receptory oraz wtórne przekaźniki sygnału.

W niniejszej pracy omówiono udział genów związanych z zaburzoną regulacją osi HPA w patogenezie choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej z uwzględnieniem różnych podtypów klinicznych. **Psychiatria 2010; 7, 2: 61–67**

**słowa kluczowe:** choroba afektywna jedno- i dwubiegunowa, oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, stres, gen, polimorfizm

### Piśmiennictwo

1. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 10: 230–231.
2. Ising M., Holsboer F. Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006; 8: 433–444.
3. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477–501.
4. Pariante C.M. Glucocorticoid receptor function *in vitro* in patients with major depression. *Stress* 2004; 7: 209–219.
5. Raison C.L., Miller A.H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1554–1565.
6. Zobel A.W., Yassouridis A., Frieboes R.M., Holsboer F. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 949–951.
7. Zobel A.W., Nickel T., Sonntag A., Uhr M., Holsboer F., Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study. *J. Psychiatr. Res.* 2001; 35: 83–94.
8. Ising M., Kunzel H.E., Binder E.B., Nickel T., Modell S., Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005; 29: 1085–1093.
9. Ising M., Horstmann S., Kloiber S. i wsp. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression — a potential biomarker? *Biol. Psychiatry* 2007; 62: 47–54.
10. Nemeroff C.B. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol. Psychiatry* 1996; 1: 336–342.
11. Mitchell A., O'Keane V. Steroids and depression. *BMJ* 1998; 316: 244–245.

12. Holsboer F. The stress hormone system is back on the map. *Curr. Psychiatry Rep.* 2000; 2: 454–456.
13. Schmider J., Lammers C.H., Gotthardt U., Detting M., Holsboer F., Heuser I.J. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 797–802.
14. Cervantes P., Gelber S., Kin F.N., Nair V.N., Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 2001; 26: 411–416.
15. Deshauer D., Duffy A., Alda M., Grof E., Albuquerque J., Grof P. The cortisol awakening response in bipolar illness: a pilot study. *Can. J. Psychiatry* 2003; 48: 462–466.
16. Ellenbogen M.A., Hodgins S., Walker C.D. High levels of cortisol among adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 99–106.
17. Watson S., Gallagher P., Ritchie J.C., Ferrier I.N., Young A.H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 496–502.
18. Cassidy F., Ritchie J.C., Carroll B.J. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 747–754.
19. Raadsheer F.C., Hoogendijk W.J., Stam F.C., Tilders F.J., Swaab D.F. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 436–444.
20. Raadsheer F.C., van Heerikhuizen J.J., Lucassen P.J., Hoogendijk W.J., Tilders F.J., Swaab D.F. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 1372–1376.
21. Holsboer F., Spengler D., Heuser I. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Prog. Brain Res.* 1992; 93: 385–417.
22. Grammatopoulos D.K., Chrousos G.P. Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 436–444.
23. Reus V.I., Wolkowitz O.M., Frederick S. Antiglucocorticoid treatments in psychiatry. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 (suppl. 1): S121–124.
24. Pariante C.M. Depression, stress and the adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.* 2003; 15: 811–812.
25. Dinan T.G. The physical consequences of depressive illness. *BMJ* 1999; 318: 826.
26. Meynen G., Unmehopa U.A., van Heerikhuizen J.J., Hofman M.A., Swaab D.F., Hoogendijk W.J. Increased arginine vasopressin mRNA expression in the human hypothalamus in depression: A preliminary report. *Biol. Psychiatry* 2006; 60: 892–895.
27. van Londen L., Goekoop J.G., van Kempen G.M. i wsp. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 284–292.
28. Inder W.J., Donald R.A., Prickett T.C. i wsp. Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol. Psychiatry* 1997; 42: 744–747.
29. Pfennig A., Kunzel H.E., Kern N. i wsp. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 336–342.
30. Brunner J., Stalla G.K., Stalla J. i wsp. Decreased corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the cerebrospinal fluid of eucortisolemic suicide attempters. *J. Psychiatr. Res.* 2001; 35: 1–9.
31. Brunner J., Keck M.E., Landgraf R., Uhr M., Namendorf C., Bronisch T. Vasopressin in CSF and plasma in depressed suicide attempters: preliminary results. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002; 12: 489–494.
32. Stewart L.Q., Roper J.A., Scott Young W. 3rd, O'Carroll A.M., Lolait S.J. The role of the arginine vasopressin Avp1b receptor in the acute neuroendocrine action of antidepressants. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 405–415.
33. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* 1986; 7: 284–301.
34. Fava G.A. Affective disorders and endocrine disease. New insights from psychosomatic studies. *Psychosomatics* 1994; 35: 341–353.
35. Gold P.W., Drevets W.C., Charney D.S. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol. Psychiatry* 2002; 52: 381–385.
36. Yang H., Koyanagi M., Matsumoto I., Shimada T., Han L., Aikawa T. Corticosterone secretion in response to serotonin and ACTH by perfused adrenal of normal and athymic nude mice. *Life Sci.* 1995; 56: 1727–1739.
37. Gold P.W., Chrousos G.P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 254–275.
38. Gold P.W., Licinio J., Wong M.L., Chrousos G.P. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995; 771: 716–729.
39. Wei Q., Hebda-Bauer E.K., Pletsch A. i wsp. Overexpressing the glucocorticoid receptor in forebrain causes an aging-like neuroendocrine phenotype and mild cognitive dysfunction. *J. Neurosci.* 2007; 27: 8836–8844.
40. Tatro E.T., Everall I.P., Masliah E. i wsp. Differential expression of immunophilins FKBP51 and FKBP52 in the frontal cortex of HIV-infected patients with major depressive disorder. *J. Neuro-immune Pharmacol.* 2009; 4: 218–226.
41. Jacobi F., Wittchen H.U., Holting C. i wsp. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol. Med.* 2004; 34: 597–611.
42. Craddock N., Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 660–668.
43. Bao A.M., Hestiantoro A., van Someren E.J., Swaab D.F., Zhou J.N. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor-alpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain* 2005; 128: 1301–1313.
44. Banki C.M., Karmacsi L., Bissette G., Nemeroff C.B. CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992; 2: 107–113.
45. Heuser I., Bissette G., Detting M. i wsp. Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. *Depress. Anxiety* 1998; 8: 71–79.
46. Keck M.E., Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001; 22: 835–844.
47. Liu Z., Zhu F., Wang G. i wsp. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. *Neurosci. Lett.* 2007; 414: 155–158.
48. Treutlein J., Kissling C., Frank J. i wsp. Genetic association of the human corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge drinking and alcohol intake patterns in two independent samples. *Mol. Psychiatry* 2006; 11: 594–602.
49. Dahl J.P., Doyle G.A., Oslin D.W. i wsp. Lack of association between single nucleotide polymorphisms in the corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene and alcohol dependence. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39: 475–479.
50. Coste S.C., Kesterson R.A., Heldwein K.A. i wsp. Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nat. Genet.* 2000; 24: 403–409.
51. de Luca V., Tharmalingam S., Kennedy J.L. Association study between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene and suicidality in bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 2007; 22: 282–287.
52. Villafuerte S.M., Del-Favero J., Adolfsson R. i wsp. Gene-based SNP genetic association study of the corticotropin-releasing hormone receptor-2 (CRHR2) in major depression. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 222–226.
53. Lolait S.J., O'Carroll A.M., Mahan L.C. i wsp. Extrahypothalamic expression of the rat V1b vasopressin receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 6783–6787.

54. van West D., Del-Favero J., Aulchenko Y. i wsp. A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression. *Mol. Psychiatry* 2004; 9: 287–292.
55. Wust S., Van Rossum E.F., Federenko I.S., Koper J.W., Kumsta R., Hellhammer D.H. Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 565–573.
56. Huizenga N.A., Koper J.W., de Lange P. i wsp. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 144–151.
57. van Rossum E.F., Koper J.W., van den Beld A.W. i wsp. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2003; 59: 585–592.
58. van West D., van den Eede F., Del-Favero J. i wsp. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 620–627.
59. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J. Affect. Disord.* 2001; 62: 77–91.
60. Spijker A.T., van Rossum E.F., Hoencamp E. i wsp. Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 95–101.
61. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br. Med. Bull.* 1996; 52: 597–617.
62. van Rossum E.F., Binder E.B., Majer M. i wsp. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol. Psychiatry* 2006; 59: 681–688.
63. Binder E.B., Salyakina D., Lichtner P. i wsp. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat. Genet.* 2004; 36: 1319–1325.