



Scienze e discipline Scientifiche

Cortisonici endogeni ed Infiammazione nelle Malattie Psichiatriche

Carlo Riccardi, Professore di Farmacologia. Socio Onorario della Società Italiana di Farmacologia. Componente della Consulta dei Presidenti della Società Italiana di Farmacologia

Un tema importante, per quanto **riguarda le patologie psichiatriche**, è quello **della influenza dell'ambiente**. Gli stimoli ambientali infatti sono in grado di modulare meccanismi di controllo delle attività fisiologiche, incluso quelle del cervello che interagiscono poi con altri organi e funzioni in modo integrato. In pratica **tali stimoli influenzano lo sviluppo dei numerosi possibili fenotipi e possono modificare anche la funzionalità del DNA in una sorta di integrazione tra l'ambiente e l'individuo**. Un fattore importante può essere considerato lo "stress ambientale" ed è d'altra parte noto che lo stress incide sull'esistenza di tutti gli individui che



percepisco uno stato di disagio tutte le volte che le richieste ambientali (dalla temperatura al rumore, dalla malattia al decesso di una persona cara, e molte altre “situazioni stressanti”) creano una condizione di disagio.

Stress e malattie psichiatriche

Come in parte sopra anticipato è chiaro, dunque, che un tema importante e che riguarda **l'influenza ambientale è quello dello stress e delle possibili relazioni tra lo stress e le malattie psichiatriche.** In realtà è noto da tempo come lo stress rappresenta un fattore di rischio per il 75-90% di tutte le malattie incluso ov-

L'influenza ambientale è quello dello stress e delle possibili relazioni tra lo stress e le malattie psichiatriche.

viamente le malattie del cervello sia di natura neurodegenerativa, quale ad esempio la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson, sia di natura psichiatrica e psicologica (1).

Disordini psichiatrici come la **depressione**, la **schizofrenia**, i **disordini bipolari**, i **disordini dello spettro autistico** e i disordini da stress posttraumatico (PTSD) **fanno parte delle più comuni malattie indotte da stress che nel cervello** può essere causa di modificazioni importanti con il cambiamento di diverse strutture neuronali incluso ad esempio l'ippocampo, l'amigdala, e la corteccia prefrontale (2-3). **Di notevole interesse a questo proposito le evidenze che indicano come lo stress**, in particolare lo stress cronico, sia in grado di indurre infiammazione come indicato dalla induzione

di diversi mediatori dell'infiammazione, incluso IL-1 β , TNF α , IL-6 e IL-18, sia in periferia che nel cervello, in grado di interagire direttamente con l'asse ipotalamo–ipofisi–surrene (HPA). In questo modo lo stress attiva la produzione di glucocorticoidi (GCs) endogeni che contribuiscono a loro volta alla regolazione della infiammazione (3-4). I GCs, in genere classificati e considerati come farmaci anti-infiammatori, sono in grado essi stessi di provocare cambiamenti strutturali del cervello coinvolgendo diverse strutture (5).

È bene ricordare inoltre che le citochine prodotte in periferia possono "passare", veicolate tramite vescicole extracellulari (EV) la barriera ematoencefalica (BE), come è il caso di IL-1 β , TNF α , IL-6, e sono quindi in grado di cooperare con le citochine prodotte localmente dalle cellule della glia e con le cellule infiammatorie richiamate dalla glia stessa, partecipare al processo infiammatorio e re-

golare anche la plasticità neuronale e i livelli di neurotrasmettitori quali ad esempio la serotonina (5-HT), la noradrenalina (NA) e la dopamina (DA) i cui livelli nel cervello sono alterati in diverse malattie psichiatriche (1, 3, 4, 6, 7-9). Quindi **processi infiammatori periferici**, oltre a quelli specificamente localizzati nel cervello, **possono partecipare ai processi di neuro-infiammazione ed influenzare la funzionalità del cervello stesso.**

Stress nell'infanzia

Particolarmente rilevante è lo stress della primainfanzia ("earlylifestress", ELS) che, come i GCs, agisce sul cervello (10). Ovviamente in questo processo gioca un ruolo importante il cortisolo endogeno in grado di indurre sia effetti genetici che effetti epigenetici responsabili di effetti stabili e duraturi nel tempo. In particolare, lo stress può cambiare l'espressione genica del cervello del bambino, la



biochimica e l'anatomia cerebrale ed inoltre è in grado di indebolire l'architettura del cervello in fase di sviluppo (i periodi iniziali e dell'anziano sono più sensibili agli stimoli stressanti), e può causare problemi per tutta la vita per l'apprendimento, il comportamento, la salute mentale e disturbi dell'umore nella vita successiva (11). Inoltre, cambiamenti del cervello indotti da eventi traumatici causano disturbi cognitivi e alterazione della sfera emotiva che a loro volta sono causa di difficoltà di attenzione e concentrazione, difficoltà di apprendimento, bassa autostima, abilità speciali compromesse, e disturbi

del sonno. Lo stress prolungato, con aumento cronico di GCs e quindi eccesso di cortisolo, aumenta il rischio di problemi di salute mentale come ansia e depressione, problemi di uso di sostanze, **problemi del sonno, dolore e altri problemi corporei come tensione muscolare.** Meccanismi epigenetici mediano in modo rilevante l'interazione geni-ambiente nelle prime fasi della vita e inducono effetti stabili in grado di influenzare la fisiologia-patologia del cervello dell'adulto e quindi essere responsabili di malattie incluso ovviamente le malattie psichiatriche (12-13). Ad esempio, è noto come la metilazione of gene del recettore dei GCs (GR, NR3C1) è associata con le avversità dell'infanzia. Questo causa uno squilibrio permanente dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) ed una significativa disregolazione della risposta ormonale allo stress. Inoltre, il periodo perinatale può essere considerato un periodo cruciale per lo svilup-

po del cervello del bambino, che ha grande suscettibilità a modificazioni epigenetiche che possono influenzare anche lo sviluppo dell'asse HPA (13). **Cambiamenti della metilazione nell'età neonatale ed infantile hanno effetti sulla plasticità neuronale a lungo termine riscontrabili nell'adulto**, particolarmente riguardo la capacità di adattamento a successive situazioni di stress (12, 14-15).

Ovviamente molti sono i geni che possono essere regolati, e sono stati riportati cambiamenti epigenetici associati allo stress e correlati con la depressione, quali NR3C1, SLCA4, BDNF, FKBP5, SKA2, OXTR, LINGO3, POU3F1 e ITGB1. In particolare, meccanismi epigenetici causano cambiamenti nei geni del "signaling" dei GCs (e.g., NR3C1, FKBP5), del "signaling" della serotonina (e.g. SLC6A4), e del "signaling" della neurotrophin (e.g., BDNF). Il cortisolo, "ormone dello stress", gioca un ruolo vitale

Lo stress può cambiare l'espressione genica del cervello del bambino, la biochimica e l'anatomia cerebrale.

nello sviluppo fetale, e, ad esempio, quando una donna è esposta a uno stress intenso e/o prolungato durante la gravidanza i livelli eccessivi di cortisolo possono alterare in modo significativo lo sviluppo del cervello del feto (16-21).

GCs e malattie psichiatriche

I GCs endogeni, **indotti dallo stress sono causa di cambiamenti anatomici del cervello e causano disturbi psichiatrici**. Questi **effetti** sono **ovviamente dipendenti** dal **tempo** e dalle **concentrazioni** relativamente **elevate**, dal contesto, ovvero dalla presenza di altri segnali in grado di modulare l'effetto dei GCs (4, 22). Gli elevati livelli di GCs endogeni, così come quelli causati da trattamento farmacologico, possono infatti causare alterazioni delle attività cognitive, depressione, ansia, altera-

zione della memoria e dell'apprendimento, tutti effetti antagonizzati da antagonisti specifici del recettore dei GCs (GR). Inoltre, gli effetti di danno sulle funzioni cerebrali sono in parte "permanenti" e persistono molto a lungo dopo sospensione del trattamento, nel caso di farmaci glucocorticoidi, o normalizzazione dei livelli di GCs endogeni (23).

Per quanto riguarda i livelli di GCs endogeni **ci sono varie osservazioni** che indicano come ad esempio **in condizioni di stress cronico** i livelli di cortisolo possono essere aumentati di 9 volte rispetto alla condizione di



“normalità”, oppure ancora che nella sindrome di Cushing tale aumento può essere di 15 volte se misurato alle 10 della sera e comunque la “biodisponibilità” nelle 24 ore può aumentare di 4-5 volte. Chiaramente lo stato di stress cronico e quindi la durata della esposizione a livelli elevati di GCs endogeni ne aumenta l’effetto sul cervello e lo sviluppo delle malattie psichiatriche.

Stress, GCs ed infiammazione

Gli effetti dei GCs sul cervello sono di varia natura e comprendono sia effetti sulla struttura anatomica dell’organo, sulla plasticità neuronale ed anche effetti di tipo psichiatrico: inoltre i GCs sono in grado di modulare l’attività infiammatoria e questo può essere di grande rilevanza visto che è un concetto ormai provato ed accettato che il tramite tra lo stress e gli effetti sul cervello è proprio il processo infiammatorio indotto dallo stress stesso. **Quando l’esposizione al GCs**

Per quanto riguarda il cervello e le malattie psichiatriche è chiaro che lo stress induce infiammazione e che il processo infiammatorio sta alla base degli effetti sul cervello.

endogeni (cortisolo) è **eccessiva**, sia in termini di concentrazioni che di durata dell'esposizione a concentrazioni "elevate", **ci sono effetti sul cervello incluso quelli sull'amigdala**, coinvolta nel controllo delle **emozioni**, con conseguente **depressione** ed **ansia**. Inoltre, agendo sulle strutture della corteccia prefrontale i GCs influenzano i processi cognitivi. Ovviamente i GCs possono influenzare direttamente la funzionalità e la sopravvivenza dei neuroni così come la loro capacità di rigenerazione conseguente ad un danno e questi effetti fanno parte di un quadro complesso e si aggiungono a quanto causato dallo stress.

Chiaramente il **ruolo dell'infiammazione e dei GCs sulla generazio-**



ne di malattie psichiatriche sembra essere in contrasto in quanto i GCs sono generalmente considerati farmaci antinfiammatori ed immunosoppressori. In realtà studi relativamente recenti indicano che i GCs possono indurre effetti pro-infiammatori (dipendentemente dalla dose, cronicità della esposizione, ed il contesto, cioè le peculiarità della struttura dell'organo analizzato) e quindi anche esercitare un'azione sinergica con gli effetti pro-infiammatori dello stress (21, 24-27). Tra questi effetti in particolare l'aumento della espressione dei recettori TLR2 e TLR4 e conseguentemente la sintesi/rilascio di

mediatori infiammatori come TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8.

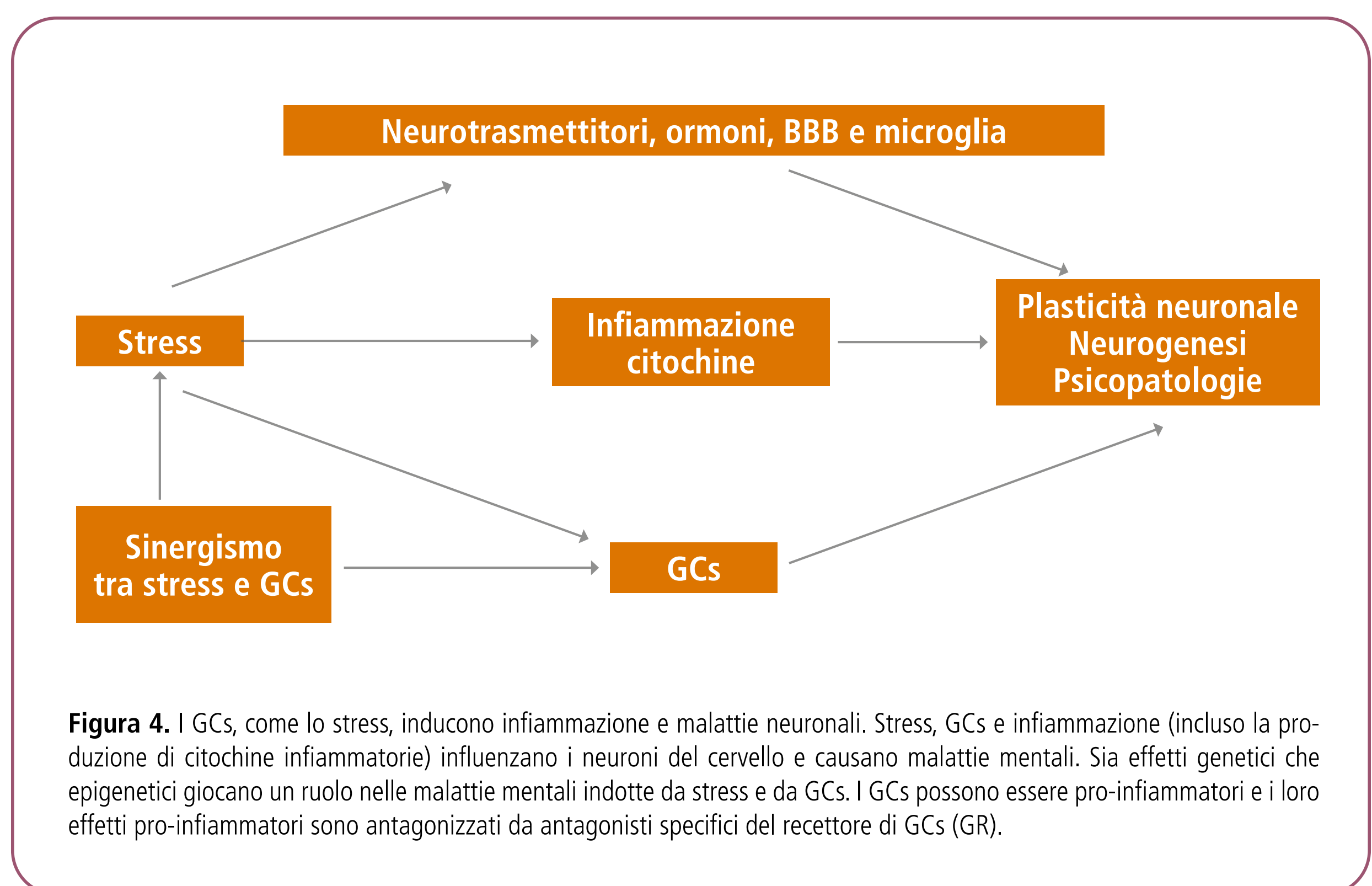
Inoltre, i GCs inducono/attivano NLRP3 (inflammasoma) e aumentano la secrezione di citochine incluso IL-1 β , TNF- α , and IL-6.

Accanto a questi effetti appare anche chiaro che lo stress cronico ed il conseguente aumento di GCs endogeni favorisce l'espressione di geni pro-infiammatori (iNOS, IL-1 β , TNF- α) mentre inibisce l'espressione dei classici geni antinfiammatori (IL-1ra, IL-10, MKP-1, GILZ) nella corteccia frontale e nell'ippocampo. Inoltre, i GCs possono agire anche attraverso la microglia, aumentando la produzione di TNF α e IL-1 β in varie regioni del CNS (ipofisi, ipotalamo, ippocampo, e cervelletto) rapidamente dopo uno stimolo infiammatorio. Complessivamente il **risultato finale** è quello di una **azione pro-infiammatoria** che è alla base delle **modificazioni** della plasticità neuronale e di specifiche aree del cervello così da causare

malattie psichiatriche. Ancora, i GCs aumentano la risposta infiammatoria di tipo Th2 ed inibiscono la espressione di recettori inibitori della microglia necessari per inibire la produzione di citochine che si aggiungono a quelle prodotte perifericamente

Queste azioni appaiono ancora più importanti se si tiene conto di come i GCs sono in grado di attivare meccanismi responsabili di effetti epigenetici stabili e duraturi nel tempo (4, 13, 28). Infatti, i GCs sono in grado di modulare meccanismi quali la acetilazione/de-acetilazione, metilazione/de-metilazione e la produzione di RNA non codificanti, meccanismi che sono alla base degli effetti epigenetici. **Di particolare interesse il fatto che tali azioni ed effetti duraturi riguardano tutti i geni con sequenze di riconoscimento (GRE) per il recettore dei glucocorticoidi (GR) essenziali per la regolazione dell'espressione genica (attivazione o repressione).** In pratica tutti i

geni soggetti alla regolazione trascrizionale (effetti genetici diretti) possono subire meccanismi di regolazione epigenetica. In altre parole, gli effetti pro-infiammatori stessi indotti dai GCs, al pari di quanto riscontrato per lo stress cronico ed elevati livelli di GCs endogeni, possono essere permanenti e potenzialmente riguardare tutti i geni coinvolti nella regolazione del processo infiammatorio (14, 19, 29-34).



La complessità del sistema del recettore dei glucocorticoidi (GR)

Gli effetti pro-infiammatori dei GCs possono in qualche modo essere **inat-**

tesi, ma questo **appare meno sorprendente se si tiene conto della complessità del sistema del recettore dei GCs** (GR), elevata complessità che è causa di variabilità degli effetti ottenuti in conseguenza del trattamento farmacologico o dell'aumento cronico dei livelli endogeni di GCs. E' infatti chiaro come il sistema dei recettori dei GCs sia in grado di modulare migliaia di geni, e, tra questi, geni che codificano sia segnali anti-infiammatori che pro-infiammatori. Inoltre, secondo alcuni contributi, i GCs inducono la trascrizione di un maggior numero di geni codificanti per meccanismi pro-infiammatori che non antinfiammatori.

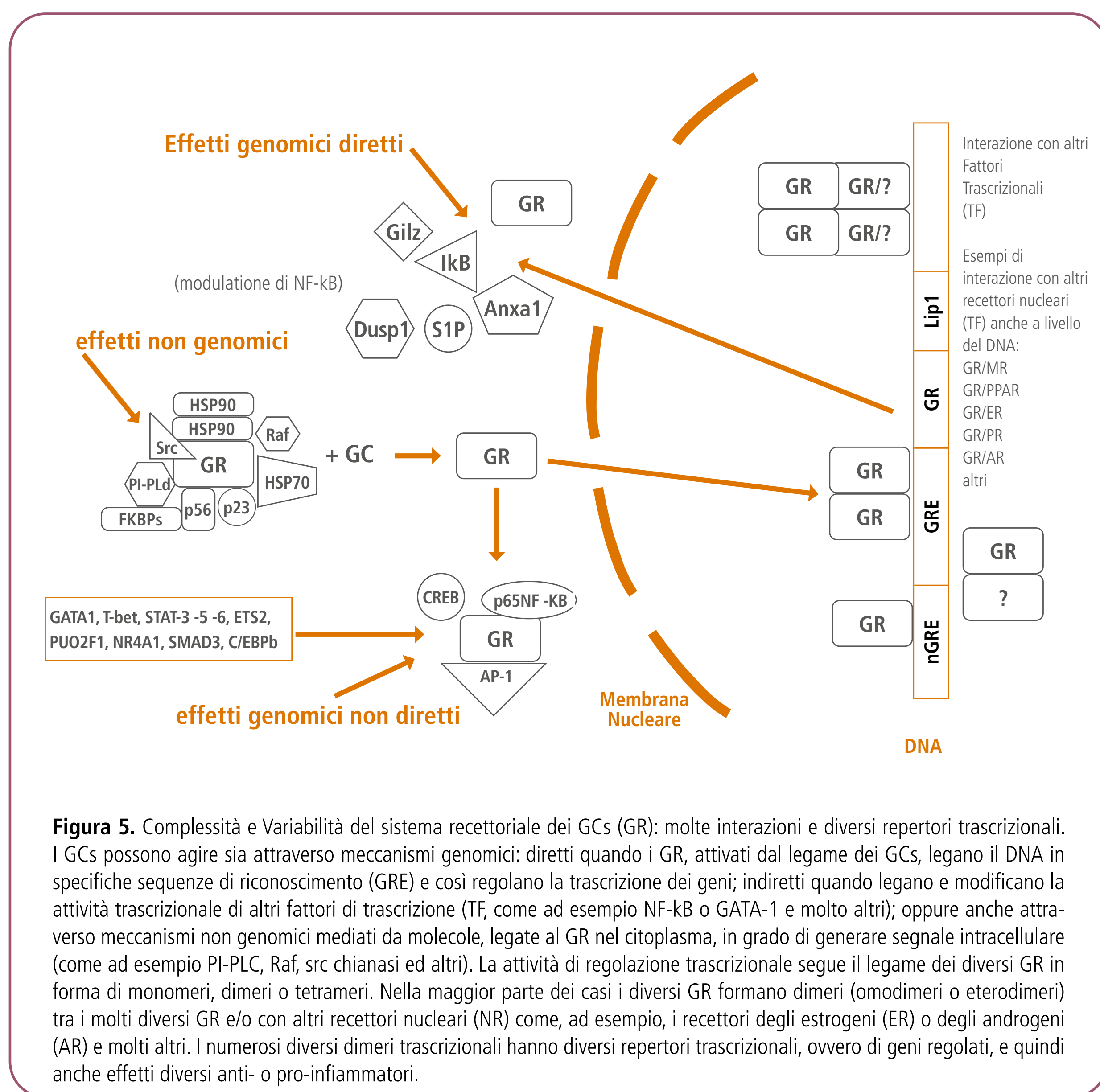
La complessità del *Sistema del GR* e la imprevedibile *variabilità* della risposta ai GCs sono dovute a molti fattori tra i quali:

1. Differenti isoforme dovute a 17 varianti di splicing 8 siti alternativi di inizio di traslazione (per un totale di 136 che possono gene-

- rare 136 omodimeri e moltissimi *eterodimeri*)
2. Attività come *monomeri, dimeri* (sia omo- che etero-dimeri) e/o *tetrameri*
 3. Eterodimeri con *altri recettori nucleari* (NR) come ad esempio MR, AR, PR, ER ed altri...
 4. GRs, interazione con componenti del segnale (anche senza tipici "recettori di membrana")
 5. Legame di *altri ligandi*. Ad esempio, in alcune condizioni il *progesterone* può agire sui GR
 6. *Mutanti* con perdita di funzione (diminuita trans-attivazione, assenza di legame al DNA, diminuito legame dei GCs)
 7. *Modificazioni* post-traslazionali (incluso acetilazione, fosforilazione ed altre)

Ovviamente, specifiche isoforme del GR hanno differente attività trascrizionale e influenzano la infiammazione attraverso la regolazione di di-

INFIAMMAZIONE E INQUINAMENTO NELLE PSICOPATOLOGIE VALUTAZIONE, CURA, PREVENZIONE, PROGETTI



versi gruppi di geni causando anche diversi effetti epigenetici stabili. Inoltre, da notare che l'effetto **pro-infiammatorio/antinfiammatorio** è anche dipendente dal "contesto": e cioè dalla concentrazione e durata dell'esposizione ai GCs, dallo specifico tessuto, dalla età, dalla differenziazione/attivazione delle cellule interessate, da co-segnali presenti ed a volte peculiari del tessuto in esame. Chiaramente, oltre alla grande eterogeneità del numero e diversità

di omodimeri ed etrodimeri possibili, le modificazioni post-traslazionali e i numerosi mutanti espandono ulteriormente la diversità dei GR e la possibilità di causare un elevato numero di diversi effetti di regolazione trascrizionale, cioè di regolare in modo diverso differenti geni (24, 34-35).

Conclusione

In conclusione, **i farmaci appartenenti ai GCs sono in genere classificati come farmaci antinfiammatori ed usati nella terapia clinica di molte malattie infiammatorie ed autoimmunitarie.** Ovviamente i GCs sono anche prodotti nell'organismo, GCs endogeni, principalmente dalla midollare del surrene ma anche in altri tessuti, e rappresentano il sistema di comunicazione tra l'ambiente e l'organismo con particolare rilevanza come risposta allo stress. Per quanto riguarda il cervello e le malattie psichiatriche è chiaro che lo stress induce infiammazione e che il

processo infiammatorio sta alla base degli effetti sul cervello.

Da questa constatazione potrebbe apparire un apparente contrasto tra stress, induzione di produzione di GCs endogeni (generalmente anti-infiammatori) e attivazione di meccanismi infiammatori che a loro volta inducono cambiamenti nel cervello e malattia. In realtà tutto è più chiaro se si considera che nel cervello i GCs possono indurre effetti pro-infiammatori ad ulteriore riprova di come in realtà gli effetti antinfiammatorio o pro-infiammatorio dei GCs non sono sempre prevedibili e dipendono dal "contesto" (36), cioè dal tipo di tessuto in esame e dalla co-presenza di altri segnali caratteristici di ogni specifico organo e tessuto. Nel caso del cervello e delle malattie psichiatriche i GCs sembrano agire come sostanze pro-infiammatorie ed essere causa delle malattie stesse.

BIBLIOGRAFIA

- Liu YZ, Wang YX and Jiang CL., *Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. Front Human Neuroscience*, volume 11, June 2017
- McEwen BS, Carla Nasca C, and Gray JD., *Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex.*, *Neuropsychopharmacology Reviews* 41:3, 2016
- Kim IB, Lee JH and Park SC., *The Relationship between Stress, Inflammation, and Depression. Biomedicines*, 10:1929, 2022
- Hill AR and Specer-Segal JL., *Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness. Endocrinology*, vol. 162 (3):1, 2021
- Patricia A, Zunszain PA, Anacker C, Annamaria Cattaneo A, Carvalho LA, and Pariante CM., *Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression*, *Prog Neu-*

- ropsychopharmacol Biol Psychiatry. 35(3):,2011
- Ratnayake U, Quinn T, Walker DW, and Dickinson H., *Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness*,. Front Neurosci 7:180, 2013
 - Hiroaki Hori and Yoshiharu Kim., *Inflammation and post-traumatic stress disorder*, PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences. 73(4):143, 2019
 - Lau SF, Fu AKY, Ip NY., *Cytokine signaling convergence regulates the microglial state transition in Alzheimer's disease*. Cellular and Molecular Life Sciences, 78:4703, 2021
 - Makrygianni EA, Chrousos GP., *Extracellular Vesicles in the Stress System*. Neuroendocrinology, 113:120, 2023
 - Catale C, Carola V, Viscomi MT., *Early life stress-induced neuroinflammation and neurological disorders: a novel perspective for research*, Neural Regeneration Re-

search, 17:1971, 2022

- Smith KE, and Pollak SD., *Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes*, Journal of Neurodevelopmental Disorders, 12:34, 2020
- Mourtzi N, Sertedaki A and Charmandari E., *Glucocorticoid Signaling and Epigenetic Alterations in Stress-Related Disorders*, Int. J. Mol. Sci., 22(11):5964, 2021
- Chalfun G et al. *NR3C1 gene methylation and cortisol levels in preterm and healthy full-term infants in the first 3 months of life*, Epigenomics, 14(24):1545, 2022
- Park C et al. *Stress, epigenetics and depression: A systematic review*, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 102:139, 2019
- Wiechmann et al., *Identification of dynamic glucocorticoid-induced methylation changes at the FKBP5 locus*, Clinical Epigenetics, 11:83, 2019
- O'Connor KA et al., *Peripheral and central proinflammatory cytokine*

- response to a severe acute stressor, Brain Res., 991:123, 2003*
- Olson JK, Miller SD. *Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple, TLRs. J Immunol., 173:3916, 2004*
 - Deinzer R et al., *Acute stress effects on local Il-1beta responses to pathogens in a human in vivo model, Brain Behav Immun., 18(5):458, 2004*
 - Demarchi Munhoz C, Shawn F. Sorrells, Javier R. Caso, Cristoforo Scavone and Robert M. Sapolsky., *Glucocorticoids Exacerbate Lipopolysaccharide-Induced Signaling in the Frontal Cortex and Hippocampus in a Dose-Dependent Manner, Journal of Neuroscience, 30 (41): 13690, 2010*
 - Lehnardt S., *Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. Glia, 58(3):253, 2010*
 - de Almeida Duque E & Demarchi

- Munoz C., *The pro-inflammatory Effects of Glucocorticoids in Brain*, Front Endocrinol., 7:78. 2016
- Zerbes G, Kaushe FM, Schwabe L., *Stress-induced cortisol modulates the control of memory retrieval towards the dorsal striatum*, Eur J Neurosci., 55, 2699, 2022
 - Deckers A et al., *Long-term effects of glucocorticoid excess on the brain*, Journal of Neuroendocrinology, 34:e13142, 2022
 - Cruz-Topete D, Cidlowski JA. *One Hormone Two Actions: Anti- and Pro-inflammatory Effects of Glucocorticoids. Neuroimmunomodulation*, 22 (1-2):20, 2014
 - Mukkerjee S, Karmakar S, Babu SPS., *TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review*, BJ Inf. Diseases, 20(2):193, 2016
 - Sorrels SF et al. *Glucocorticoid Signaling in Myeloid Cells Worsens Acute CNS Injury and Inflammation*. J Neurosci., 33(18):7877, 2013
 - Tourkochristou E et al. *Role of*

- NLRP3 *inflammasome* in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterology*, 25(33):4796, 2019
- Zannas AS, Chrousos GP. *Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan.*, *Mol. Psychiatry*, 22(5):640, 2017
 - O'Connor KA et al. *Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor.*, *Brain Res.*, 991:123, 2003
 - Deinzer R et al. *Acute stress effects on local $IL-1\beta$ responses to pathogens in a human in vivo model.*, *Brain Behav Immun.*, 18(5):458, 2004
 - Demarchi Munoz C et al. *Chronic unpredictable stress exacerbates lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-kappaB in the frontal cortex and hippocampus via glucocorticoid secretion.*, *J Neurosci.*, 26(14):3813, 2006
 - Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. *The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate*

- inflammation.*, Neuron, 64(1):33, 2009
- Sorrels SF et al. *Glucocorticoids increase excitotoxic injury and inflammation in the hippocampus of adult male rats.*, Neuroendocrinology, 00(2-3):129, 2014
 - Oakley RH et al. *Glucocorticoid receptor isoform-specific regulation of development, circadian rhythm, and inflammation in mice.*, FASEB J., 32(10):5258, 2018
 - Levental SM et al. *Uncovering a multitude of human glucocorticoid receptor variants: an expansive survey of a single gene.*, BMC Genetics, 20:16, 2019
 - Cari L, De Rosa F, Nocentini G, and Riccardi C., *Context-Dependent Effect of Glucocorticoids on the Proliferation, Differentiation, and Apoptosis of Regulatory T Cells: A Review of the Empirical Evidence and Clinical Applications*, Int J Mol Sci., 20(5):1142, 2019
 - Demarchi C., Munhoz, Shawn F. Sorrells, Javier R. Caso, Scavon C.

and Robert M. Sapolsky. *Glucocorticoids Exacerbate Lipopolysaccharide-Induced Signaling in the Frontal Cortex and Hippocampus in a Dose-Dependent Manner.*, Journal of Neuroscience 13 October 2010, 30 (41) 13690-13698; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0303-09.2010>

- Demarchi C. Munhoz, Lepsch B L., Mitiko Kawamoto E., Marília Brinati M., De Sá Lima L., Werneck Avellar M.C , Robert M Sapolsky, Scavone C.,. *Chronic unpredictable stress exacerbates lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-kappaB in the frontal cortex and hippocampus via glucocorticoid secretion.*, J Neurosci. 2006 Apr 5;26(14):3813-20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4398-05.2006