

GENOMICA STRESULUI: DETERMINAREA BINOMULUI STRES/VULNERABILITATE

Stress genomics: determination of stress/vulnerability binomial

**Drd. Dr. Alexandra Mihăilescu^{1,2}, Dr. Sorin Riga¹, Dr. Dan Riga¹,
Prof. Dr. Ioan-Bradă Iamandescu²**

¹Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Stresul acut și cronic determină un impact negativ asupra sănătății (în general) și sănătății mintale (în special). Binomul stres/vulnerabilitate inițiază cascada etio-patogenică stres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie. Genomica stresului demonstrează importanța vulnerabilității în tulburările anxioase și depresive la tineri. Gena transportorului de serotonină (SERT, 5-HTT sau SLC6A4), gena receptorului de glucocorticoid (NR3C1), gena IL-6 (Interleukin-6), gena receptorului de Dopamină (DRD4), gena enzimei Monoaminoxidaza A (MAO-A) determină vulnerabilitatea sau rezistența la distres. De aceea, genomica și medicina stresului capătă un rol esențial în sănătatea publică, sănătatea mintală, medicina omului sănătos, în psihoprofilaxia primară, medicina de familie și medicina personalizată.

Cuvinte cheie: genomica și medicina stresului; binomul distres/vulnerabilitate; anxietate și depresie; genele: SLC6A4, NR3C1, IL-6, MAO-A; medicina personalizată și de familie

ABSTRACT

Acute and chronic stress have a negative impact on health (in general) and mental health (in particular). The stress/vulnerability binomial initiates the etiopathogenetic cascade stress ↔ impairment ↔ aging ↔ polypathology. Stress genomics demonstrates the importance of vulnerability concept in anxiety and depression disorders in young people. Serotonin transporter gene (SLC6A4), glucocorticoid receptor gene (NR3C1), IL-6 (Interleukin-6) gene, dopamine receptor gene (DRD4), monoamine oxidase A enzyme (MAO-A) gene can cause vulnerability or resistance to distress. Therefore, genomics and stress medicine hold an essential role in public health, mental health, healthy human medicine, in primary prophylaxis of mental disorders, family medicine and personalized medicine.

Key words: Genomics and stress medicine; distress/vulnerability binomial; anxiety and depression; genes: SLC6A4, NR3C1, IL-6 gene, MAO-A gene; personalised and family medicine

STRES ȘI VULNERABILITATE

Stres acut și stres cronic

Stresul (distresul) reprezintă depășirea resursei – capacității de adaptare prin suprasolicitări – cerințe mărite. Deoarece ființa umană este construită într-un sistem bio-psiho-social, stresul afectează în sens negativ tripla funcționalitate a persoanei. După intensitate, durată și frecvență, **stresul** devine

supraacut, acut, subacut, cronic sau postcronic, la același individ putând coexista mai multe feluri de stres.

Stresul cronic este un proces comun în viața omului (1), cu consecințe nefavorabile asupra stării de sănătate, însă nu oricine este vulnerabil în același grad la aceste efecte. Stresul este implicat în producerea și evoluția unei largi palete de tulburări psihice și somatice. Modificările neuro-endocrine

Adresa de corespondență:

Dr. Sorin Riga, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia“, Șos. Berceni, Nr. 10, București

e-mail: D_S_Riga@yahoo.com

în funcțiile axei hipotalamo-hipofizo-adrenale și sistemului nervos vegetativ sunt strâns legate de dezvoltarea tulburărilor afective și anxioase, precum depresia și anxietatea (2). Acestea sunt doar două dintre consecințele negative ale stresului, însă nu sunt singulare. Vulnerabilitatea la stres explică de ce nu toți indivizii expuși la același stres cronic dezvoltă anxietate și depresie. Vulnerabilitatea la stres implică atât factori biologici, cât și psihologici (3).

Studierea genelor care reglează răspunsul la stres al organismului dezvoltă analiza vulnerabilității genetice-biologice și integrează cercetarea fundamentală cu cea clinică și exploratorie. **Genomica stresului** demonstrează că vulnerabilitatea la stres este factor de risc declanșator în apariția anxietății și depresiei.

Stres și vulnerabilitate

Dimensiunea binomului **distres-vulnerabilitate** trebuie investigată pe cele 2 (două) versante (3). Panta pozitivă, adaptarea este dată de vitalitate, redundanță, resurse, rezerve, la rândul lor structurale, funcționale și informaționale. Versantul negativ, dis/mal-adaptarea, este furnizat de vulnerabilitate, manifestată trivalent bio-psiho-social, de asemenea în arie structurală, funcțională și informațională.

Dinamica binomului negativ distres-vulnerabilitate se modifică pe tot parcursul ontogenezei, a ciclurilor vieții. În sens negativ, se manifestă agravarea distresului și mărirea vulnerabilității, cu inițierea și progresia **cascadei etio-patogenice distres ↔ uzură ↔ îmbătrânire ↔ polipatologie**. Invers, modelarea pozitivă a binomului **anti-stres-rezistență** conduce la creșterea adaptării redundanței, cu dezvoltarea stării de sănătate și creșterea longevității (3).

Strategia de sănătate mintală (psihică)

Pornind de la conceptele Antichității, centrate pe individ – *Mens sana in corpore sano*, ajungem la strategiile contemporaneității, centrate populațional – *Este mai ușor/și economic să previi decât să tratezi*.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS, WHO) definește **sănătatea** ca *stare de bine somatică (biologică, fizică) și mentală (psihică) deplină și de bunăstare socială*, iar starea de **sănătate mintală** implică și „standardul” de adaptare și depășire a stresurilor (3):

- *stare pozitivă de bine, de încredere în propria valoare a individului, în demnitatea și valoarea celorlalți;*

- *abilitatea persoanei în a-și gestiona lumea interioară de gânduri (sfera cognitivă) și sentimente (sfera afectivă);*
- *de a-și organiza viața și de a-și asuma riscuri;*
- *de a iniția, dezvolta și susține relații personale mutuale satisfăcătoare;*
- *capacitatea psihicului de a se adapta și de a-și reveni după șocuri și stresuri.*

Aria sănătății mintale cuprinde atât trivalența apărarea-păstrarea-întărirea sănătății psihice, cât și dezvoltarea stării de bine psihic, a sănătății psihice pozitive și implicit a calității vieții bio-psiho-sociale. **Psihoprofilaxia primară** are 2 (două) grupe țintă: populația sănătoasă și cea vulnerabilă (cu risc crescut de îmbolnăvire, inclusiv vulnerabilitatea ciclurilor de viață – tânăr și vârstnic) și rezultă din managementul factori protectivi/factori patogeni.

Conceptul **continuității sănătății mintale** este excepțional definit de Ahmed Okasha – președintele Asociației Mondiale de Psihiatrie: *Sănătatea psihică a adultului începe cu sănătatea mintală a copilului și, bineînțeles, continuă cu cea a adolescentului și tânărului*. În plus, pentru sănătatea publică, OMS estimează faptul îngrijorător că în 2020 depresia va fi pe locul 1 în morbiditatea globală.

Anxietatea și depresia la tineri

Anxietatea și **depresia** cu debut la tânăr sunt în creștere ca prevalență. De exemplu, în populația SUA, prevalența pe viață a anxietății este de 28%, a depresiei este de 20% și aproximativ trei sferturi din cazurile de anxietate și depresie apar înaintea vârstei de 24 de ani (4). Depresia are o componentă genetică comună, atât genului feminin, cât și celui masculin, însă nu s-a exclus posibilitatea ca anumite gene să acționeze diferit în privința riscului de dezvoltare a depresiei majore la femei vs. bărbați (5). Persoanele de gen feminin suferă mai des de depresie decât bărbații, această diferență de gen menținându-se din adolescența timpurie, toată viața adultă, și este explicată de unii autori ca fiind datorată tendinței la ruminare, stres cronic și scăderea sentimentului/capacității de control (6,7). Tinerii cu niveluri subclinice ale simptomelor depresive au rate mai mari la vârsta adultă de depresie manifestă, de utilizare a substanțelor psihoactive și disfuncții psihologice și socio-profesionale. În plus, anxietatea este tulburarea cea mai frecvent asociată cu depresia, iar vârsta de debut a unei tulburări de anxietate (16,4 ani) și fobie socială (11,6 ani) printre cei cu tulburări majore depresive este mult mai mică decât vârsta de debut propriu-zis a depresiei (23,2 ani) (4).

GENOMICA STRESULUI

Vulnerabilități genetice în stres

În studiile efectuate în urma cu câteva decade s-a supraestimat relația direct cauzală: anxietatea și depresia sunt consecințele naturale ale evenimentelor stresante, cum ar fi concedierea, doliul, problemele din căsnicie sau stresul experimentat în copilărie. Cercetări recente privind impactul stresului asupra comportamentului iau în considerare acțiunea genelor implicate în sindromul general de adaptare. Rezultatele aduc argumente obiective privind relația dintre factorii genetici și trăsături de personalitate, comportament și dezvoltarea multor afecțiuni, atât somatice, cât și psihiatrice.

Un model interesant de analiză interdisciplinară este că genotipul unui individ modifică probabilitatea ca individul să fie expus unui mediu stresant (8). Genele și mediul nu acționează independent, dar se influențează reciproc. De fapt, individul își selectează de-a lungul vieții nivelul de stres la care se expune și care depinde de mai mulți factori, cum ar fi personalitatea, consumul de droguri și alcool și afecțiunile psihiatrice. Rezultatele expunerii la stres sunt în mare măsură variabile de la individ la individ, în funcție de diferiți factori genetici, care controlează toate aceste aspecte. Studiile caz – control și cele largi, efectuate pe gemeni, demonstrează asocieri între genele implicate în răspunsul la stres și anxietate și depresie (9).

Diferențele individuale în reactivitatea la stres constituie un mecanism important în conturarea riscului pentru depresie. Deoarece stresul poate fi compus din stresuri zilnice minore, Jacobs et al. (10) au studiat reactivitatea emoțională la stres în fluxul vieții de zi cu zi și au examinat la ce nivel, diferențele individuale în reactivitatea emoțională pot să fie explicate de factorii genetici și/sau experimentali. Demonstrarea unei influențe genetice asupra relației dinamice între stresurile minore și răspunsul afectiv în cursul vieții arată interacțiunea gene – mediu înconjurător, care contribuie la riscul dezvoltării de tulburări legate de stres, cum este anxietatea.

Mult mai multe studii populaționale sunt necesare pentru a descrie relațiile complexe dintre stres și simptomele psihiatrice, iar în acest proces este posibil să fie identificate mult mai multe gene candidat, care să fie examinate prin aceste metode în populație pentru a încerca să se detecteze interacțiunile gene – mediu (11).

Rolul genelor în sindromul general de adaptare este complex: genele implicate pot fi diferențiate în gene care codează reacția nervoasă vegetativă de

răspuns la situații stresante și în gene implicate în cascada neuroendocrină de stres. Reacția tipică de răspuns la stres – fugă sau luptă – este mediată în faza acută de sistemul vegetativ simpatic cu eliberarea de catecolamine. Reacția la stresul acut este acompaniată și de perturbări ale activității serotonergice. În faza cronică, răspunsul la stres este mediat de secreția cortizolului (12). Aceasta este inițiată de semnalele neuronale primite de hipotalamus, care la rândul său eliberează CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ceea ce determină eliberarea de ACTH (Adreno Corticotropic Hormone) din hipofiza anterioară, cu efect asupra corticosuprarenalei și stimularea eliberării de cortizol. Producerea de cortizol permite restaurarea homeostaziei ca răspuns la stres, însă expunerea prelungită are potențial dăunător asupra organismului. De aceea, stresul cronic psihosocial determină creșterea secreției de cortizol, care stă la baza patogenezei depresiei (13). De asemenea, stresul cronic activează disfuncțional axa hipotalamo-hipofizo-adrenală, care provoacă anomaliile monoaminergice la persoanele susceptibile.

Reacțiile individuale la stres sunt mediate de genele implicate în răspunsul din faza cronică de stres, al axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, ce duce la eliberarea de cortizol din cortexul adrenal, inițiată de semnalele neurale către hipotalamus. Cortizolul, cel mai răspândit dintre glucocorticoizi, acționează prin legarea de un receptor intracelular (receptorul de glucocorticoid). Complexul migrează către nucleu, unde interacționează cu aparatul de transcripție a genelor specifice. Abolirea sau diminuarea semnificativă a secreției de glucocorticoizi duce la perturbarea metabolismului și la incapacitatea de a face față agenților stresori, ceea ce poate fi fatală. În prezent sunt cunoscute câteva polimorfisme ale genelor implicate în calea de răspuns la stres.

Gena transportorului de serotonină (SERT, 5-HTT sau SLC6A4)

Serotonina (5-HT) este un neurotransmițător important pentru dezvoltarea și funcționalitatea creierului, neuronii secretori de serotonină fiind esențiali pentru integrarea emoțiilor, cognițiilor și funcției motorii. Genele legate de acest neurotransmițător sunt folosite ca gene candidat pentru rolul în dezvoltarea anxietății și depresiei (11). Transportorul de serotonină, prin înlăturarea neurotransmițătorului din fanta sinaptică, joacă un rol pivotal în homeostazia serotoninei în creier.

Gena este caracterizată de variante funcționale în zona promoterului, ceea ce conferă expresia

înalță sau joasă a locusului respectiv. Caspi et al. (2003) (14) au fost primii care au arătat că indivizii cu alele slab funcționale (S sau L_G) ale polimorfismului genei transportorului de serotonină sunt mai vulnerabili la evenimentele de viață stresante, și astfel mai predispuși la a dezvolta depresie majoră. Ulterior, Glatz et al. (2003) (15) au sugerat o conexiune posibilă între sistemul serotoninei și răspunsul la stres, prin interacțiunea exercitată de hormonul glucocorticoid asupra expresiei genei serotoninei în culturi tisulare. Gunthert et al. (16) au arătat rolul variantelor 5HTTLPR în anxietate, stabilind că indivizii cu cel puțin o copie a alelei scurte S sau L_G au resimțit anxietate mai crescută în zilele cu stresori mai intensi, comparativ cu cei homozigoti pentru L_A . Studiile efectuate asupra genei transportorului de serotonină indică posibilitatea ca variantele promoterului genei să moduleze reacția unui individ la evenimentele adverse de viață.

Gena (NR3C1) receptorului de glucocorticoid (GR)

Ipoteza majoră propusă pentru morbigeneza tulburării depresive este centrată pe receptorul de glucocorticoid: principalul factor în patogenează este semnalizarea sa defectuoasă, ce duce de la un feedback negativ al cortizolului scăzut, la o creștere a producției de CRH și hipercortisolism (17). Dovezi clinice și preclinice susțin că semnalizarea defectuoasă a receptorului de glucocorticoid este mecanismul cheie în patogeneza depresiei (17-19). Sensibilitatea la glucocorticoizi în populația normală este înalt variabilă și parțial determinată de polimorfisme în gena receptorului de glucocorticoid (NR3C1) (20). Alterările în sensibilitatea la glucocorticoid, datorate unei variații receptoriale, ar putea produce un răspuns compensator al axei HHC (Hipotalamo-Hipofizo-Corticosuprarenale), pentru a ajusta rata producerii de cortizol. Există 4 polimorfisme (N363S, BclI, ER22/23EK, TthIII) care prezintă interes. În studiile clinice efectuate pe adulți cu depresie majoră, polimorfismele au fost asociate cu hipersensibilitate la glucocorticoizi (20, 21). Funcția receptorului de glucocorticoid depinde în mare măsură de interacțiunile cu alte componente aparținând unui mare complex molecular. O analiza recentă a polimorfismelor nucleotidice singulare (SNP – single nucleotide polymorphism) în gena FKBP5 (FK-506 binding protein 5), care codează una dintre moleculele chaperon ce reglează activitatea receptorului, a descoperit trei polimorfisme asociate cu recurența episoadelor de depresie și un răspuns mai rapid la tratamentul antidepressiv prescris. Genotiparea mai multor SNP este calea de

a descoperi markeri ai reactivității axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, mediată de interacțiunea dintre receptorul de glucocorticoid și molecula FKBP5, deja descrisă.

Gena IL-6 (InterLeukin-6)

Stresul psihic poate să crească concentrația de IL-6 circulantă (22), probabil consecutiv influenței catecolaminelor asupra nivelurilor de IL-6. Este neclar dacă originea acestei creșteri este leucocitul, țesutul adipos sau alt țesut, deși date preliminare (23) sugerează cum catecolaminele stimulează eliberarea de IL-6 din țesutul adipos, în timp ce inhibă acest lucru din celulele imune. IL-6 la rândul ei are acțiuni stimulatorii asupra axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale (24), prin mărirea secreției de CRH și creșterea atât a eliberării ACTH, cât și a secreției corticosuprarenale de cortizol. La pacienții cu depresie, concentrația de IL-6 crescută, alături de alte modificări clinice, fiziologice și biochimice, poate fi consecința hiperactivității axei HHC și a axei simpato-adrenomedulare (25). Se postulează că stresul psihosocial poate crește nivelurile circulante ale IL-6. Fishman et al. (1998) (26) au descoperit prezența unor polimorfisme în regiunea flancantă 5 a genei IL-6. Una dintre acestea este localizată într-o arie despre care s-a raportat că ar avea un efect negativ asupra transcripției genetice. Autorii demonstrează că acest polimorfism este asociat cu niveluri mai scăzute ale concentrației de IL-6 la indivizii normali.

Alte gene cu posibilă implicare în stres

Precum serotoninina, alt neurotransmițător – dopamina este larg distribuită în sistemul nervos, dar cu specificitate regională, și are o multitudine de funcții, inclusiv modularea afectivității. Mai mulți cercetători (27-29) au sugerat că o varietate a genei receptorului de dopamină DRD4 poate influența comportamentul de căutare a noutății (novelty-seeking behavior), dar rolul în patologia depresiei și anxietății este încă discutabil.

Un model similar este urmat de variația altei gene, care codifică enzima pentru *Monoaminoxidaza A* (MAO-A), cu rol în metabolizarea mai multor neurotransmițători (dopamină, noradrenalină, serotonină), implicați în patogenia depresiei și anxietății. În funcție de două polimorfisme exprimate de această genă, ea determină o activitate joasă sau înaltă. Gena este X-linkată. Prin urmare, genul masculin este mai vulnerabil la efectele unei activități joase a genei MAO-A, demonstrat printr-un risc mai crescut de a dezvolta tulburare de

personalitate antisocială și agresivitate ca răspuns la evenimente stresante în copilărie (traume, depri-vare afectivă) (30, 31).

GENOMICA ȘI MEDICINA STRESULUI

Răspunsul individual la stres variază considerabil și depinde de o paletă largă de experiențe în mediul din care face parte, dar și de factorii cognitivi și genetici. Un progres considerabil a fost făcut prin studiile care au caracterizat atât genele implicate în căile relevante pentru răspunsul la stres, cât și genele implicate în eliberarea și receptarea hormonilor glucocorticoizi. Multe dintre modificările semnificative pentru patologie descoperite de cercetători sunt în fapt mutații rare, dar s-au descoperit și variante ale genelor enzimelor implicate în metabolismul serotoninei care interacționează cu experiențele stresante de viață și predispun individul la manifestarea simptomelor de depresie și anxietate. Aceste variante genetice sunt larg răspândite în

populație, iar impactul lor asupra prezicerii modificărilor comportamentale necesită a fi în continuare studiat, prin promovarea unei practici medicale translaționale, cu mare impact în sănătatea publică și, în particular, în sănătatea psihică.

Genomica stresului relevă vulnerabilități individuale în dimensiune bio-psiho-socială. Domeniul reprezintă o cale principală în cercetarea translațională, ca suport pentru profilaxia primară, sănătatea mintală și medicina personalizată (32).

Sănătatea publică/sănătatea mintală/medicina omului sănătos sunt în interdependență directă cu medicina stresului. De aceea, în paralel cu diagnosticul, analiza și evaluarea binomului negativ, entropic, etio-patogenic – distres/vulnerabilitate, se impune caracterizarea binomului pozitiv, anti-entropic, terapeutic – anti-stres/rezistență (32).

În această strategie, genomica stresului capătă funcții multiple, de la scop (diagnostic vulnerabilități), la metode de cercetare și la intervenții preventive-terapeutice de recuperare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Riga S, Riga D (eds).** Stresul și societatea modernă (nr. tematic). Revista Română de Sănătate Mintală 2004; 11(1):1-62.
2. **Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA.** Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156(6):837-841.
3. **Riga S, Riga D.** Stressology, Adaptology and Mental Health. Bucharest: University Book Publishing, 2008.
4. **Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE.** Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(6):617-627.
5. **Kendler KS, Prescott CA.** A Population-Based Twin Study of Lifetime Major Depression in Men and Women. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(1):39-44.
6. **Nolen-Hoeksema S, Larson J, Grayson C.** Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology* 1999; 77:1061-1072.
7. **Nolen-Hoeksema S.** Gender differences in depression. *Current Directions in Psychological Science*. 2001; 10:173-176.
8. **Blackwood D, Knight H.** Genetic Predispositions to Stressful Conditions. In: Fink G, ed. *Encyclopedia of Stress*. New York: Academic Press 2007:141-145.
9. **Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP, Roysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T.** The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Syndromal and Subsyndromal Common DSM-IV Axis I and All Axis II Disorders. *American Journal of Psychiatry* 168(1):29-39.
10. **Jacobs N et al.** Genes Making One Feel Blue in the Flow of Daily Life: A Momentary Assessment Study of Gene-Stress Interaction. *Psychosomatic Medicine* 2006; 68(2):201-206.
11. **Craig IW.** Genetic Polymorphisms in Stress Response. In: Fink G, ed. *Encyclopedia of Stress*. New York: Academic Press; 2007:135-140.
12. **Dinan TG** Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *British Journal of Psychiatry*, 1994; 164:365-371.
13. **Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM.** Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior* 2003; 43(1):60.
14. **Caspi A, Sugden K, Moffitt T et al.** Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301(5631):386-389.
15. **Glatz K, Meissner R, Heils A, Lesch KP.** Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promotor-linked polymorphic region. *Journal of Neurochemistry* 2003; 86(5):1072-1078.
16. **Gunther KC et al.** Serotonin Transporter Gene Polymorphism (5-HTTLPR) and Anxiety Reactivity in Daily Life: A Daily Process Approach to Gene-Environment Interaction. *Psychosomatic Medicine* 2007; 69(8):762-768.
17. **Holsboer F.** The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuro psychopharmacology* 2000; 23(5):477-501.
18. **Pariante CM, & Miller, AH** Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry* 2001; 49:391-404.
19. **Gillespie CF, Nemeroff CB.** Hypercortisolemia and Depression. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67 (Supplement 1):S26-S28.
20. **van Rossum EFC, Binder EB, Majer M et al.** Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and Major Depression. *Biological Psychiatry* 2006; 59(8):681-688.
21. **van Rossum EFC, Roks PHM, de Jong FH et al.** Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clinical Endocrinology* 2004; 61(5):573-581.
22. **Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS.** Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993; 133(6):2523-2530.
23. **Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V.** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148(2):209-214.
24. **Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS.** Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993; 77(6):1690-1694.

25. **Chrousos GP, Gold PW.** A Healthy Body in a Healthy Mind--and Vice Versa--The Damaging Power of "Uncontrollable" Stress. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998;83(6):1842-1845.
26. **Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al.** The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 1998;102(7):1369-1376.
27. **Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH.** Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet* 1996;12:81-84.
28. **Ebstein RP, Novick O, Umansky R et al.** Dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism associated with the human trait of novelty seeking. *Nat Genet* 1996;12:78-80.
29. **Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS.** D2 and D4 Dopamine Receptor Polymorphisms and Personality. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 1998; 81:257-267.
30. **Frazzetto G, Di Lorenzo G, Carola V et al.** Early Trauma and Increased Risk for Physical Aggression during Adulthood: The Moderating Role of MAOA Genotype. *PLoS ONE* 2007; 2(5):e486.
31. **McDermott R, Tingley D, Cowden J, Frazzetto G, Johnson DDP.** Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. Paper presented at: Proceedings of the National Academy of Sciences; January 23, 2009.
32. **Riga S, Riga D.** Medicina stresului - necesitate a prezentului. In: Vincze J, ed. *Biofizica Medicala - Stresologie*. Budapest: NPD Kiadó; 2011: in press.