

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

EFFECTS OF STRESS ON BIOLOGICAL AGING

FRANKLIN JAVIER PUCO SALAZAR¹

*Recepción: 15 de Julio de 2024
Aceptación: 22 de Agosto de 2024*

¹Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador. fjpuco@utpl.edu.ec



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

EFFECTS OF STRESS ON BIOLOGICAL AGING

Franklin Javier Puco Salazar

Palabras clave: Estrés, estrés oxidativo, senescencia, envejecimiento

Keywords: Stress, oxidative stress, senescence, aging

RESUMEN

Mediante numerosas investigaciones, se ha encontrado evidencia convergente de la existencia de vías psicofisiológicas que inciden en el estrés, tanto agudo como crónico, sobre el proceso de envejecimiento. Una de las vías principales es la del estrés oxidativo, derivado del estrés crónico, cuyos efectos incluyen daños a las biomoléculas (como el ADN, los lípidos y las proteínas)

y a los componentes de la células, como las mitocondrias y membranas. A su vez, estos daños pueden desencadenar la activación de la senescencia celular, cuyas repercusiones incluyen la aceleración del proceso de envejecimiento a nivel tisular, celular y génico, mediado por un tándem repetitivo de daño oxidativo y procesos inflamatorios. De acuerdo con la Organización Mundial de las Nacio-



nes Unidas (ONU), el ritmo de envejecimiento de la población se ha acelerado y se estima que, entre 2021 y 2050, el porcentaje de personas mayores de 65 años pasará del 10 al 16 por ciento a nivel mundial, lo que implica un impacto, tanto social como económico, debido a los cuidados y costos médicos que demandan las enfermedades relacionadas con la edad. Se ha documentado ampliamente que tanto el estrés como el enve-

jecimiento contribuyen al desarrollo de múltiples enfermedades crónicas y que la prevalencia del estrés es cada vez mayor en la población mundial. Por ende, aquí se presenta una integración de la amplia evidencia encontrada en la literatura sobre la aceleración del ritmo del proceso de envejecimiento que sucede como efecto del estrés, especialmente cuando es crónico.

SUMMARY

Numerous investigations have found converging evidence of the existence of psychophysiological pathways through which both acute and chronic stress impact the aging process. One of the main pathways is oxidative stress, which is derived from chronic stress and whose effects include damage to biomolecules (such as DNA, lipids, and proteins) as well as to cellular components such as mitochondria and membranes. In turn, this damage can trigger the activation of cellular senescence, the repercussions of which include the acceleration of the aging process at the tissue, cellular, and genetic levels, mediated by a repetitive tandem of oxidative damage and inflammatory processes. According to the UN, the rate of population aging has accelerated, and it is estimated that between

2021 and 2050, the percentage of people over 65 years of age will increase from 10% to 16% worldwide. This implies both social and economic impacts due to the care and medical costs associated with age-related diseases. It has been widely documented that both stress and aging contribute to the development of multiple chronic diseases and that the prevalence of stress is increasing in the world's population. Therefore, this paper presents an integration of the extensive evidence found in the literature regarding the acceleration of the aging process that occurs as a result of stress, especially when stress is chronic.





I. INTRODUCCIÓN

El estrés psicológico provoca cambios fisiológicos neuroendocrinos, celulares y moleculares mediante múltiples procesos y vías interrelacionados que, generalmente, se refuerzan recíprocamente conformando circuitos de retroalimentación positiva (Lin y Epel, 2022). Los ciclos de retroalimentación, que se producen en torno al estrés, preparan el terreno para la aparición del envejecimiento acelerado y del desarrollo de diversas patologías relacionadas con la edad (Yegorov, et al., 2020).

Alrededor del mundo, las sociedades están asumiendo una carga sanitaria creciente debido a la morbilidad y el costo de las enfermedades relacionadas con la edad, incluidas las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer, la osteoartritis, entre otras (Campisi et al., 2019). Vivir hasta edades avanzadas representa un gran desafío, ya que implica un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas (Sameri et al., 2020). En 2021, el número de personas en el mundo mayores de 65 años fue de 761 millones, y se estima que aumentará a 1600 millones en 2050 (United Nations [UN], 2023). Además, el número de personas mayores a 80 años está incrementándose aún más rápido a nivel mundial y se estima que, en 2050, esta cifra casi

triplicará a la de 2021, pasando de 155 millones a 459 millones de personas (UN, 2023).

La prevalencia del estrés percibido alcanzó un récord global en 2021, afectando al 41 por ciento de la población durante la pandemia de COVID-19; sin embargo, según datos obtenidos en 122 países, el nivel se mantuvo elevado en 2022, ya que el 40 por ciento de la población reportó estar estresada en ese año (Gallup, 2023). Esto se adiciona a que, en Estados Unidos, por ejemplo, los niveles de estrés percibido por la población aumentaban cada año antes de la pandemia (Zannas, 2019).

La relación de causalidad entre el estrés y el desarrollo o exacerbación de diversas enfermedades, incluidas enfermedades cardiovasculares, depresión y diabetes, ha sido ampliamente estudiada y documentada (Gavia et al., 2021). Sin embargo, las relaciones causales entre el estrés y el envejecimiento, así como sus procesos fisiológicos y moleculares subyacentes, son menos conocidos; por ende, una revisión de los hallazgos recientes puede contribuir a la comprensión de estos nexos causales y a la formulación o implementación de estrategias para la reducción del estrés crónico o excesivo (tóxico) y de sus di-



versos efectos nocivos. Por lo tanto, se presenta aquí una revisión de los procesos psicológicos, fisiológicos y molecula-

res informados en la literatura científica, que subyacen a la incidencia del estrés sobre el proceso de envejecimiento.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Repercusiones del estrés sobre el envejecimiento

El estrés psicológico crónico incide en múltiples vías biológicas importantes del envejecimiento (Polsky et al., 2022). Algunas enfermedades, como el cáncer y patologías cardiovasculares, neurodegenerativas y autoinmunes, se asocian al envejecimiento general del organismo; sin embargo, en condiciones de estrés severo y duradero, pueden adelantarse y aparecer tempranamente (Yegorov, et al., 2020).

Se ha aportado evidencia de una asociación entre una mayor exposición al estrés durante la vida (cuando existe ira internalizada o no expresada) y la aceleración de la edad biológica en humanos adultos (McKenna et al., 2021). También se ha observado una aceleración de la edad en ancianos que informaron haber estado expuestos a niveles altos de estrés percibido (Nwanaji-Enwerem et al., 2023). Además, se ha evidenciado que la

exposición directa a factores estresantes, como la violencia y los entornos amenazantes, actúan como desencadenantes de la aceleración de la edad biológica (Palma et al., 2020).

La causa molecular del envejecimiento está determinada por la acumulación de células senescentes (CS), la inmunosenescencia y el estrés oxidativo (EO) e inflamatorio crónico (Sharma & Padwad, 2020). La exposición a factores estresantes crónicos y a las hormonas del estrés modifica varias características biológicas importantes del envejecimiento, incluyendo daño al ADN, acortamiento de los telómeros, inflamación, disfunción mitocondrial y senescencia replicativa (Polsky et al., 2022). El estrés psicológico provoca respuestas de EO en el cuerpo humano (Hayashi, 2015). Por ende, el estrés se ha asociado con procesos que promueven el envejecimiento tanto a nivel celular como molecular.





III. MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica sobre los efectos del estrés en el envejecimiento. Para su elaboración, se buscaron publicaciones relevantes en las siguientes plataformas académicas y de investigación: Google Scholar, Mendeley, PubMed y SciElo, empleando los siguientes términos (tanto en inglés como español): "estrés y envejecimiento", "estrés y senescencia", "estrés y estrés oxidativo", "estrés y telómeros" y, "estrés e inflamación".

Luego, se realizó una revisión de los artículos encontrados cuya publicación conste en el periodo comprendido entre 2019 y 2024, exceptuando seis publicaciones consideradas por su relevancia histórica. Se incluyeron distintos tipos de artículos, incluyendo aquellos de revisión de literatura científica; sin embargo,

se priorizaron aquellos de investigación original que aportan conocimientos o hallazgos novedosos, y que contribuyen a la comprensión de los procesos tanto psicológicos como también fisiológicos y moleculares involucrados en las repercusiones del estrés sobre el proceso de envejecimiento en humanos.

De esta manera, se incluyeron seis publicaciones de la década de los 2010 que se encuentran fuera del periodo de búsqueda inicial, debido a que aportan conocimientos y hallazgos, cuya relevancia y valor son únicos para la consecución de esta investigación. Fueron excluidas aquellas publicaciones con enfoques principalmente clínicos o terapéuticos, puesto que no se enmarcan en la orientación bibliográfica e informativa de la presente investigación.

IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efectos del estrés sobre los telómeros

Los telómeros son estructuras conformadas por repeticiones de ADN no codificante (no contienen instrucciones para la producción de proteínas) y se localizan en los extremos de los cromosomas, protegiéndolos al formar una cubierta protectora (Alonso et al., 2024). En

las células eucariotas (como las humanas), la información genética se almacena en los cromosomas (Razgonova, et al., 2020). Los telómeros ayudan a mantener la integridad del ADN almacenado en los cromosomas (Garrido, 2023).

Los telómeros cortos inciden directamente en la longevidad de las células humanas (Sun et al., 2019). Se ha de-



mostrado que el ritmo de acortamiento de los telómeros es el factor universal que predice con exactitud la longevidad de las especies y, por ende, sirve como un predictor confiable de la duración de la vida de cada especie (Whittemore, et al., 2019). Además, el acortamiento de los telómeros puede inducir distintos procesos: apoptosis (muerte celular programada), senescencia replicativa (detención del ciclo celular), disfunción tisular y detrimento de la capacidad regenerativa de las células madre (Amador, 2021). El agotamiento de las células madre es una característica esencial del envejecimiento (Maldonado et al., 2023).

Las personas que experimentan estrés crónico envejecen rápidamente y los telómeros de todo tipo de células en sus organismos se acortan más rápido (Yegorov, et al., 2020). El estrés psicológico crónico contribuye al envejecimiento, principalmente, debido al daño y acortamiento que provoca a los telómeros (Lin y Epel, 2022). Los altos niveles de estrés psicológico y oxidativo se han asociado con telómeros más cortos, con una aceleración de 9 a 17 años en el grado de envejecimiento (Monaghan y Haussmann, 2006).

Senescencia y acumulación de células senescentes provocadas por estrés

La exposición al estrés crónico y a experiencias diarias de estrés acumuladas se relaciona con el envejecimiento acelerado, especialmente porque induce senescencia celular (envejecimiento de las células que impiden su división, aunque no mueren) y provoca la acumulación de células senescentes (CS), como resultado del acortamiento telomérico (Rentscher, 2019). La senescencia celular desempeña un papel causal en numerosas enfermedades relacionadas con la edad, como la enfermedad de Alzheimer (Zhang et al., 2022).

Con la edad, grandes cantidades de CS se acumulan en múltiples tejidos del organismo. Se ha proporcionado evidencia de que la acumulación de estas células tiene un papel causal en el envejecimiento, ya que reduce la esperanza de vida saludable y promueve el envejecimiento de los órganos (Song et al., 2020); además, ocasiona una inflamación crónica de bajo grado en los tejidos circundantes que genera un deterioro funcional de los órganos y promueve el desarrollo múltiples patologías crónicas relacionadas, incluyendo el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, endócrinas y metabólicas (von Zglinicki et al., 2021).





La senescencia replicativa

La senescencia replicativa (también llamada senescencia celular) consiste en la detención, esencialmente irreversible, de la proliferación celular; es decir, la detención permanente del ciclo celular (Burbano & Gibson, 2020). Las células humanas normales, generalmente, no experimentan apoptosis como respuesta a daños moderados en el ADN, sino que responden adquiriendo un fenotipo senescente (se vuelven senescentes), por lo que permanecen vivas, pero dejan de dividirse en un estado de detención estable del ciclo celular (Sah et al., 2021).

La senescencia celular, a través de una mayor inflamación y una disminución de la función de células madre y tejidos, puede volverse dañina y acelerar el envejecimiento (Rentscher, 2019). Las células senescentes (CS) suelen presentar cambios o déficits en sus funciones y un aumento en la expresión de moléculas proinflamatorias (Sah et al., 2021). A la secreción de factores proinflamatorios por parte de las CS se le denomina Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP) e incluye la secreción intensa de citocinas proinflamatorias (como las quimiocinas, proteínas involucradas en el combate de infecciones), factores de crecimiento, proteasas de la matriz extracelular y otras moléculas de señalización (Shirakawa y Sano, 2021). El SASP puede

contribuir considerablemente al aumento de la inflamación (Rentscher, 2019).

Los factores principales que pueden inducir o promover la senescencia replicativa, y que impulsan el declive celular característico del envejecimiento en los distintos tipos de células, son: el estrés oxidativo (EO), el daño y desgaste de los telómeros, la desregulación epigenética, el daño en el ADN y la disfunción mitocondrial (Shirakawa y Sano, 2021; Teissier et al., 2022).

Características de las células senescentes relacionadas con el envejecimiento

Los cambios en la forma y la funcionalidad de la célula implicados en la respuesta senescente provocan que las células senescentes (CS) resistan señales apoptóticas (son resistentes a morir por apoptosis); esto explica, en parte, la acumulación de células senescentes en los tejidos con la edad (Marin et al., 2023). Las CS promueven la degeneración crónica de los tejidos puesto que, mediante el Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP), secretan moléculas nocivas que afectan a las células adyacentes (Sah et al., 2021). El estado senescente prolongado exacerba el envejecimiento celular y las enfermedades degenerativas porque las CS son incapaces de conservar la función tisular y de reparar el daño del tejido (Martínez y Rueda, 2020).

Las CS pueden alterar el microambiente celular a través del SASP, lo que provoca que otras células vecinas (que conforman el microambiente) también se vuelvan senescentes (Carreno y Martínez, 2021; Takasugi et al., 2022). El SASP puede incidir en varios tipos de células circundantes a las CS, incluyendo fibroblastos, células inmunitarias, células endoteliales vasculares y las células tumorales (Takasugi et al., 2022).

Buzoglu et al. (2023) señalan que el futuro de las terapias dirigidas a combatir los ciclos de estrés oxidativo, inflamación y envejecimiento radica en la denominada senólisis (eliminación selectiva de las CS), que ha mostrado ser efectiva para prevenir diversas enfermedades relacionadas con la edad, ya que la eliminación selectiva de las CS o la inhibición de la expresión del SASP pueden aplazar o reducir distintas afecciones de la salud relacionadas con la edad (Zhang et al., 2022).

El estrés oxidativo (EO) y su rol en el proceso de envejecimiento

El daño oxidativo causado por el estrés se relaciona con características relevantes del proceso de envejecimiento, incluyendo la acumulación de daño en las macromoléculas (especialmente en el ADN), la senescencia celular, alteraciones epigenéticas y el agotamiento de las

células madre (Martemucci et al., 2022; Scarian et al., 2024).

El EO se caracteriza por un desequilibrio entre las moléculas oxidantes (como las especies reactivas del oxígeno [ERO]) y las antioxidantes, en el que predominan las oxidantes; cuyo resultado son alteraciones en la señalización celular y daño a las biomoléculas (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos), incluido el ADN (Sies, 2020). El EO es el resultado de la acumulación de daño oxidativo que ocurre cuando las defensas antioxidantes no son suficientes para neutralizar los efectos de los radicales libres (RL), los cuales son, principalmente, parte de las especies reactivas del oxígeno (ERO) o de las especies reactivas del nitrógeno (ERN) (Ait et al., 2023).

El equilibrio entre la producción de ERO y su neutralización permite que las células funcionen con normalidad, mientras que el desequilibrio conlleva repercusiones patológicas (Carvajal, 2019). Las ERO pueden dañar a las macromoléculas y a las mitocondrias cuando se altera el equilibrio entre estas y las defensas antioxidantes (Meulmeester et al., 2022). Evolutivamente, las defensas antioxidantes confieren protección a los sistemas biológicos (Chainy & Sahoo, 2020). Los antioxidantes son compuestos, tanto endógenos como exógenos, que pueden disminuir e incluso prevenir



el daño en las células ocasionado por los radicales libres (Juszczuk et al., 2021).

Durante el envejecimiento, las especies reactivas del oxígeno se acumulan, lo que provoca la progresión del estrés oxidativo (Juszczuk et al., 2021). Estas pueden provocar cambios anormales en las células que reducen la eficiencia de su funcionamiento y provocan envejecimiento celular; estos cambios incluyen: daño en el ADN (alteración de bases, fragmentación), peroxidación de lípidos, degradación de proteínas e inhibición de la reparación (Hajam et al., 2022).

Los niveles elevados de ERO pueden dañar a las células por distintas vías, ya sea directamente a través de la oxidación de biomoléculas o actuando como segundos mensajeros de señales intracelulares (Barbouti et., 2020). En la piel, por ejemplo, los radicales libres pueden destruir a las células y sus componentes, como las fibras de colágeno y elastina, lo que provoca la formación de surcos, arrugas y otros trastornos de la piel incluyendo el cáncer (Dunn, 2013).

De igual manera, el estrés puede ocasionar daño oxidativo al ADN (Chiorcea, 2022). Se ha evidenciado que el estrés psicosocial es un impulsor del envejecimiento, debido a que provoca una acumulación de daño en el ADN atribuido en parte a los efectos de las hormonas del estrés, como la noradrenalina (Polsky et al., 2022). Tanto las especies

reactivas del oxígeno como las especies reactivas del nitrógeno pueden interactuar con el ADN y ocasionar alteraciones en las bases nitrogenadas y roturas de hebras (Flaherty et al., 2017). Es así que, según Maldonato et al.(2023), el daño en el ADN puede desencadenar una pérdida de información, tanto genética como epigenética.

La 8-oxoguanina (8-oxoG) y la 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) son las lesiones en el ADN más frecuentes ocasionadas por estrés y representan los biomarcadores más importantes del daño oxidativo al ADN; por ende, su cuantificación (en orina, sangre, tejidos y saliva) permite determinar el nivel de estrés oxidado corporal provocado por las ERO (Chiorcea, 2022). La molécula 8-oxodG puede unirse a la adenina, lo que ocasiona diversas alteraciones como replicación incorrecta del ADN telomérico y un aumento del ritmo del acortamiento de los telómeros (Gavia et al., 2021).

Estrés oxidativo inducido por estrés

Existe evidencia creciente que respalda la asociación entre el estrés psicológico y la generación de estrés oxidativo (EO) (Kim, 2021). La exposición al estrés (tanto agudo como crónico) y a la angustia psicológica se asocian con niveles más altos de daño oxidativo (Razgonova et al., 2020). También se ha informado un incremento de EO después de

la exposición al estrés psicosocial agudo (TSST), tanto en sujetos sanos como en aquellos con esquizofrenia (Kim, 2021).

El estrés crónico y las hormonas del estrés pueden provocar un daño considerable en el ADN, incluyendo una producción aumentada de la molécula 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OhdG) (Valente et al., 2021). La secreción de catecolaminas, inducida por estrés, puede conducir a una mayor producción de moléculas oxidantes y daños en el ADN (Rentscher, 2019). Cuando el ADN dañado se acumula después de varias divisiones celulares puede ocasionar mutaciones genómicas irreversibles localizadas generalmente en las células tumorales (Valente et al., 2021).

Se ha evidenciado que la exposición a los glucocorticoides (GC) liberados por el estrés puede inducir daños en el ADN al desencadenar un incremento significativo en la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y las especies reactivas del nitrógeno (ERN) (Flaherty et al., 2017). Se ha demostrado que las hormonas del estrés impulsan el daño en el ADN en los queratinocitos humanos (células epiteliales orales), ya que la noradrenalina aumenta los niveles de la molécula 8-oxodG, mientras que el cortisol incrementa la expresión nuclear del biomarcador de daño al ADN llamado γ H2AX (histona fosforilada H2AX) en los queratinocitos (Valente et al., 2021).

La 8-oxodG es la forma oxidada de la 8-OhdG (Urbaniak et al., 2020). En un estudio transversal en humanos, se encontró una asociación significativa entre un mayor estrés percibido y un mayor nivel 8-OHdG en orina (Shimano et al., 2018).

Procesos subyacentes a la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) y estrés oxidativo (EO) durante el estrés

Durante el estrés aumenta la actividad de la amígdala cerebral, ya que esta es la encargada de enviar información relacionada con el miedo y la ansiedad a los centros nerviosos superiores, al activar el sistema nervioso simpático (SNS) y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Kerahrodi y Michal, 2020). Asimismo, el estrés provoca la activación de los sistemas simpático-adrenal-medular (SAM), sistema renina-angiotensina (RAS) y HPA, lo que genera un aumento de catecolaminas, glucocorticoides (GC) y citocinas proinflamatorias, que forman parte de la respuesta fisiológica al estrés (Dunn, 2013). Las hormonas, catecolaminas y GC son los mediadores neuroendocrinos más importantes que actúan en respuesta al estrés en el organismo y desempeñan el rol de señales de peligro en todo el cuerpo, ayudándole a responder a los estresores (Johnson et al., 2019).

La activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), en



respuesta a la exposición a estímulos estresantes, provoca la secreción de GC (principalmente cortisol) en el torrente sanguíneo (Palma et al., 2020). Los GC son hormonas esteroides producidas en la corteza suprarrenal y actúan como intermediarios de los sistemas nervioso e inmunitario (Shimba & Ikuta, 2020). El estrés crónico induce una secreción anormalmente excesiva y sostenida de cortisol, lo que contribuye a la liberación de radicales libres (RL) que generan estrés oxidativo (EO) cuando exceden las defensas antioxidantes (Juszczak et al., 2021).

El cortisol es conocido como la hormona del estrés, puesto que es secretada en situaciones estresantes por el organismo (Urizar et al., 2022). En condiciones de estrés, tanto psicológico como fisiológico, la activación del eje HPA provoca una liberación suprarrenal masiva de cortisol (Beaupere et al., 2021).

El estrés crónico se caracteriza por una activación anormalmente persistente del eje HHA, lo que además de elevar la producción de cortisol, también provoca una elevación simultánea de catecolaminas (Cui, et al., 2019). El aumento del nivel de catecolaminas, característico del estrés, provoca la generación RL y EO (Chainy & Sahoo, 2020).

El eje HPA se considera el regulador principal de la respuesta fisiológica al estrés (Malekpour et al., 2023). La integra-

ción neuroendocrina que proporciona el eje HPA permite al organismo responder ante diversos estresores, tanto internos como externos, mediante la regulación de procesos como la respuesta inmunitaria y el metabolismo energético (Schiele et al., 2020). La exposición al estrés, en función de su duración e intensidad, provoca respuestas desadaptativas del eje HPA a mediano y largo plazo (Yuan et al., 2024).

El rol del metabolismo celular en la generación de estrés oxidativo durante la exposición al estrés

Los glucocorticoides (especialmente el cortisol), liberados por el eje HHA, provocan un incremento del metabolismo celular y, en consecuencia, la formación espontánea de radicales libres del oxígeno y del nitrógeno (Kerahrodi y Michal, 2020). La secreción de GC, inducida por estrés, conduce a la generación de ERO mediante el incremento de la tasa metabólica (un mayor gasto energético del organismo) y de la actividad mitocondrial (Lin y Epel, 2022). Diversos estresores psicológicos, incluidas tareas mentales estresantes, aumentan la tasa metabólica en humanos (Jimeno, B., & Verhulst, 2023).

Los GC desempeñan un rol fundamental en el impulso de respuestas adaptativas al estrés, ya que incrementan la glucosa en sangre disponible e

inician la lipólisis en correspondencia con el aumento de las demandas metabólicas de estrés bajo (Perrin et al., 2019). Como respuesta al estrés, tanto físico como psicológico, las catecolaminas y los GC facilitan la disponibilidad de glucosa, lo que permite el incremento de la tasa metabólica para afrontar el peligro, resultando en una mayor producción espontánea de RL (Escobedo, 2020). La secreción aguda de GC facilita adaptaciones metabólicas rápidas para responder al estrés; sin embargo, la exposición a los GC a largo plazo lleva a consecuencias como la resistencia a la insulina y los trastornos cardiometabólicos (Beaupere et al., 2021).

El aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) provoca la hiperactivación del eje HPA (Correia et al., 2023). Las concentraciones elevadas de GC en plasma, resultantes de las respuestas fisiológicas al estrés, pueden promover el estrés oxidativo y la inflamación mediante un aumento de la glucemia; este resultado puede ser una mayor activación del eje HPA, constituyendo un circuito de retroalimentación positivo o de refuerzo (Merabet et al., 2022). De esta forma, se puede establecer un ciclo de retroalimentación, desencadenado por el estrés, entre la mayor activación del eje HPA y la producción de ERO.

Los GC también contribuyen al aumento de la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa mediante la liberación excesiva del neurotransmisor glutamato (que conduce a la actividad elevada de NOX) y la inducción de la regulación positiva de Calcio intracelular (Karanikas et al., 2021). La mayor fuente de generación de ERO es la cadena respiratoria mitocondrial, y el cerebro (debido a su elevado consumo de energía) depende en gran parte de la actividad mitocondrial (Juszczyk et al., 2021). Las mitocondrias producen energía mediante el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa (Vélez et al., 2021). Los GC provocan EO en las neuronas directamente mediante un aumento de la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa (Chainy & Sahoo, 2020).

La cadena de transporte mitocondrial de electrones y las enzimas de la familia NOX (NADPH oxidasa) son las fuentes principales de producción de ERO en el organismo (Carvajal, 2019). Las ERO en las células se producen principalmente a partir del superóxido (O_2^-) que procede de las mitocondrias (a partir de la fosforilación oxidativa) y de las enzimas de la familia NOX (Taylor & Hubert, 2021). Estas (incluidas NOX1, NOX2, entre otras) producen ERO y cumplen, entre otras, una función inmunitaria, ya que su producción de ERO conduce a la destrucción de patógenos por parte de las



células inmunes (Taylor & Hubert, 2021). A nivel vascular, se considera que NOX es la fuente primaria de ERO en el interior de las células (Carvajal, 2019).

La activación del sistema nervioso simpático (SNS), causada por estrés, estimula la secreción de renina y la producción de angiotensina II (ATII), lo que deriva en la activación de la NADPH oxidasa 2 (NOX2), que produce ERO y, en consecuencia, EO en las células endoteliales humanas (Kerahrodi y Michal, 2020). La enzima NOX2 también se expresa en células del sistema nervioso central (SNC), incluidas neuronas y microglía (Vermot et al., 2021).

Estrés oxidativo (EO) e inflamación

El EO incrementa el estado inflamatorio, ya que las ERO pueden mediar la expresión de genes proinflamatorios mediante vías de señalización intracelular y desencadenar una condición de inflamación crónica (Buzoglu et al., 2023). Las alteraciones inducidas por los niveles elevados de EO provocan una respuesta inflamatoria desregulada (Correia et al., 2023). Recíprocamente, la inflamación es un mecanismo crucial para la generación de EO, particularmente en los trastornos relacionados con el estrés, como la depresión mayor, los cuales presentan una fuerte asociación con la desregulación inmunitaria (Karanikas et al., 2021). Los procesos inflamatorios provocan un

aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno (ERN), que a su vez aumentan aún más el estrés oxidativo, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Kerahrodi y Michal, 2020).

Los procesos inflamatorios provocan EO, mientras que el EO desencadena la inflamación (Mizgier et al., 2021). Por lo tanto, el EO y la inflamación son dos procesos interrelacionados que pueden desencadenarse y exacerbarse recíprocamente, ya que conforman un circuito de retroalimentación positiva. Además, aquellas células que adquieren el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), como resultado de los efectos acumulados del estrés, alimentan el circuito de EO, senescencia e inflamación (Yegorov, et al., 2020).

Un mayor nivel de estrés percibido se ha asociado con la disminución de la función inmunitaria, así como con aumentos en la inmunosenescencia y en el estrés oxidativo e inflamatorio (Martínez de Toda et al., 2019). Los factores estresantes psicosociales inciden sobre la inflamación y el EO, y estos dos factores pueden afectar tanto a la fisiología del cerebro como a la respuesta al estrés (Zannas, 2019).

Procesos inmunitarios implicados en la inflamación desencadenada por estrés

El sistema inmunitario y el sistema nervioso interactúan e inciden mutuamente en su actividad, ya que las células inmunitarias expresan receptores de neurotransmisores y las neuronas expresan receptores de citocinas (Capellino et al., 2020). El cortisol (el principal glucocorticoide [GC] secretado durante el estrés) permite interconectar el sistema nervioso central (SNC) con el sistema inmunitario (Kim, 2021). Los CG y las catecolaminas pueden regular la respuesta inmunológica mediante sus receptores en las células inmunitarias (Quatrini et al., 2021). El estrés conduce a la activación del sistema inmunitario y a la producción aumentada de citocinas proinflamatorias (Juszczuk et al., 2021). Las células del SNC y del sistema inmunitario se comunican bidireccionalmente mediante citocinas y sus receptores (Capellino et al., 2020).

La exposición repetida al estrés provoca un aumento de la activación del sistema inmunitario y las hormonas del estrés (catecolaminas y GC) intervienen en la mayoría de los efectos del estrés en este sistema (Schramm & Waisman, 2022). Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), producidas por el SNS en condiciones de estrés, regulan el sistema inmunitario actuando como mediadoras del incre-

mento de citocinas proinflamatorias (Johnson et al., 2019).

Existe evidencia de que el estrés psicológico crónico conlleva niveles elevados de moléculas proinflamatorias en comparación a los individuos no estresados (Walsh et al., 2021). La estimulación sostenida del SNS (que ocurre en condiciones de estrés crónico) activa constantemente el sistema inmune, provocando un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de las células inmunitarias (Eynard, 2021). La respuesta al estrés en las células del sistema inmunitario es más acentuada (Yegorov, et al., 2020). Las células inmunitarias contribuyen significativamente a los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias (Walsh et al., 2021).

Las citocinas son moléculas (proteínas) que regulan una gran cantidad de procesos de la respuesta inmune y repercuten en la comunicación intercelular (Maestre et al., 2019; Marchetti & Engelhardt, 2020). Las citocinas proinflamatorias actúan tanto en el inicio de las respuestas inflamatorias como en su coordinación e incluyen: la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-2 (IL-2), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), entre otras (Dong, 2021). Las citocinas IL-1, IL-6, TNF- α promueven el proceso inflamatorio (Eynard, 2021).



El estrés psicológico promueve el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (incluidas TNF α , IL-1 e IL-6), que son las principales promotoras de estrés oxidativo (EO) en situaciones de estrés (Hayashi, 2015). La activación de las células del sistema inmunitario, inducida por el cortisol, puede provocar la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, mediante el incremento de la expresión de genes que codifican estas citosinas, las cuales afectan recíprocamente al SNC (Kim, 2021). Por ejemplo, se han reportado niveles elevados de TNF- α en sangre en mujeres con altos niveles de estrés (Hantsoo et al., 2019). Asimismo, se encontró evidencia de que el estrés psicológico eleva los niveles de IL-6 en la sangre humana (Tang et al., 2023). La citocina IL-6 es considerada un biomarcador de estrés crónico (Niraula et al., 2019).

Los incrementos crónicos de los niveles de citocinas, como las TNF- α e IL-1 β , provocan cambios neuroquímicos y hormonales duraderos que generan una mayor vulnerabilidad a estresores futuros (Hayley et al., 2021). La producción de citocinas proinflamatorias, provocada por el estrés, se considera un tipo de inflamación estéril, ya que es una respuesta inflamatoria que se presenta en ausencia de infección (Johnson et al., 2019). El estrés, mediante el aumento de la secreción de hormonas (catecolami-

nas y GC) y de la producción de citocinas proinflamatorias, contribuye a la aparición de alteraciones como: disfunción inmunitaria, producción de ERO, EO y daño al ADN (Dunn, 2013).

El incremento de citocinas proinflamatorias, provocado por estrés crónico, se puede revertir con antidepresivos como fluoxetina y tianeptina (Dafsari & Jessen, 2020). Los antidepresivos pueden revertir distintos efectos del estrés, como reducciones en la neurogénesis, en el número y longitud de las dendritas y pérdida de células GABAérgicas (Dafsari & Jessen, 2020). Además, el estrés puede causar una supresión inmunitaria (que provoca mortalidad por infección y cáncer) o una sobre activación inmunitaria (que provoca inflamación crónica y enfermedades autoinmunes) (Shimba & Ikuta, 2020).

Aumento de la producción de ERO provocado por citocinas

Las citocinas proinflamatorias inducen un aumento en la actividad de NOX (NADPH oxidasa), lo que provoca un aumento de ERO y ERN, y consiguiendo EO (Karanikas et al., 2021). Las enzimas de la familia NOX son una de las fuentes principales de producción de ERO en las células (Carvajal, 2019). Por ejemplo, se ha reportado que la IL-6 induce EO mediante la activación de la NADPH oxidasa (Chernyak et al., 2020). Por ende, las ci-



tocinas generan ERO mediante la inducción de una mayor actividad de NOX. En la inflamación estéril (como la ocasionada por estrés crónico), la ausencia de actividad fagocítica de NOX conduce a la producción excesiva de IL-1 α en los macrófagos, lo que provoca la producción aumentada de citocinas proinflamatorias que prolongan la inflamación y causan daño en el tejido (Vermot et al., 2021).

Producción de citocinas inducida por EO y ERO

La producción de ERO induce la expresión de citocinas proinflamatorias (Fonseca, 2020). Por ejemplo, la producción de ERO mitocondriales provoca que se produzcan citocinas proinflamatorias (Suzuki et al., 2020). Las ERO mantienen la respuesta inflamatoria mediante la activación de la señalización celular que aumenta la producción y liberación de citocinas proinflamatorias (Rubio, 2021). Las ERO no son solo subproductos metabólicos, sino que también desempeñan funciones de señalización importantes (Magnani & Mattevi, 2019). Las ERO pueden activar la señalización de NF- κ B (Harisharan et al., 2021).

Las ERO, principalmente el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), actúan como mensajeros ejerciendo cambios oxidativos en las moléculas de señalización intracelular (Carvajal, 2019). El

H₂O₂ activa al NF- κ B, lo que conduce a la transcripción de genes que codifican citocinas (de Molina & Mersich, 2023). El EO (resultante de la acción de las ERO) generado durante la infección viral también provoca la generación de citocinas mediante la activación de la vía NF- κ B (Fonseca, 2020). Por lo tanto, la producción de citocinas proinflamatorias y la de ERO se inducen mutuamente.

Efectos neuroinmunes del estrés: el rol de la microglía

El estrés psicológico causa efectos neuroinmunes que se reflejan en la alteración de la función y la morfología de la microglía (Woodburn, et al., 2021). La microglía es la población de células (macrófagos) residentes dentro del sistema nervioso central (SNC) que proporcionan una respuesta inmunitaria adaptativa en el SNC, mediante funciones como la vigilancia inmunológica, en busca de signos de daño y la fagocitosis de partículas extrañas o células dañadas (Borst et al., 2021). El estrés actúa como un activador de la microglía (Enomoto, S., & Kato, 2022). La microglía activada prolifera y secreta óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno (ERO), especies reactivas de nitrógeno (ERN) y citocinas proinflamatorias (Liu et al., 2019).

La liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), provocada por el estrés, puede impulsar la activación





de la microglía, lo que conduce a un incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6 (Hayley et al., 2021). Tanto los estresores agudos como los crónicos incrementan los niveles de citocinas proinflamatorias en el cerebro, y la microglía es la fuente principal de estas citocinas (Woodburn, et al., 2021).

Durante el estrés, el aumento de la actividad metabólica de la amígdala y la activación del sistema nervioso simpático (SNS) inducen, mediante el mejoramiento de la monocitopoyesis en la médula ósea, la liberación y propagación de monocitos que estimulan el proceso inflamatorio (Kerahrodi y Michal, 2020). Los monocitos liberados pueden ingresar al SNC y liberar ahí citocinas proinflamatorias (Norris & Kipnis, 2019). Además, como consecuencia del estrés, estos también se trasladan al cerebro, donde transitan y se acumulan, potenciando así la señalización neuroinflamatoria iniciada por la microglía (Schramm & Waisman, 2022). La activación de la microglía puede amplificar las señales inflamatorias que llegan al SNC, lo que conduce a la acumulación de ERO en el cerebro (Hayashi, 2015).

El estrés crónico se asocia con la acumulación de ERO en numerosas regiones del cerebro (Lapp, 2019). El estrés crónico contribuye a la formación de EO en las zonas del cerebro involucradas en el desarrollo de la depresión y la enfermedad de Alzheimer (Juszczak et al., 2021).

Las enfermedades neurodegenerativas (como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson) se caracterizan por la generación de ERO, que provoca daño neuronal y la activación de la microglía y de los astrocitos, que a su vez liberan citocinas proinflamatorias que ocasionan inflamación, la cual empeora el daño neuronal (Scarian et al., 2024).

Los estresores psicológicos, inmunológicos y químicos pueden facilitar el acceso de citocinas al cerebro, lo que contribuye a la depresión (Hayley et al., 2021). El aumento de citocinas inflamatorias, inducido por el estrés psicológico, provoca EO en el cerebro, y también se considera el impulsor más importante de reacciones inflamatorias (y, de resultante EO) en los órganos periféricos durante el estrés psicológico (Hayashi, 2015).

Tanto el EO (provocado por ERO) como la inflamación conducen a la activación de la microglía (Karanikas et al., 2021). La microglía activada también libera ERO (Liu et al., 2019). Por ende, en la microglía se puede establecer un ciclo de retroalimentación positiva que aumenta la liberación de ERO. Además, los CG y las catecolaminas periféricas facilitan respuestas inflamatorias a estresores futuros, estimulando la salida de monocitos desde la médula ósea (lo que aumenta el número de monocitos circulantes), contribuyendo a la activación de la microglía y preparando respuestas



inflamatorias mediadas por monocitos (Johnson et al., 2019).

Procesos responsables de la activación de la microglía durante el estrés

Durante el estrés, la noradrenalina se libera y se distribuye por todo el cerebro mediante las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo, que inervan muchas regiones cerebrales (Schramm & Waisman, 2022). La noradrenalina interviene en el receptor β de la microglía lo que promueve su activación y, una vez activada, libera la citocina IL-1 β (Enomoto, S., & Kato, 2022). A su vez, las células de la microglía se activan cuando son expuestas a citocinas proinflamatorias como la IL-1 β (Woodburn, et al., 2021). Las consecuencias de la expresión de citocinas proinflamatorias (como la IL-1 β) conllevan repercusiones profundas sobre la plasticidad sináptica y, por ende, sobre la cognición (Muscat & Barrientos, 2021). Los incrementos en las citocinas IL-1 β y TNF- α perjudican el aprendizaje espacial y la memoria (Hayley et al., 2021).

Existe evidencia de que, luego de la exposición al estrés, la IL-1 β es producida principalmente por la microglía, aunque otros tipos de células dentro del cerebro, como las neuronas y los astrocitos, también pueden producir esta citocina (Johnson et al., 2019). La liberación de IL-1 β , inducida por la noradrenalina,

es un factor clave en el reclutamiento de monocitos en el cerebro y en la activación aumentada de la microglía, que conlleva respuestas inflamatorias adicionales (Johnson et al., 2019). Además, Los monocitos, reclutados en el cerebro por la microglía activada liberan IL-1 β , que se dirige a las células endoteliales cerebrales (Niraula et al., 2019).

Procesos inmunitarios responsables de la producción de citocinas durante el estrés

El estrés crónico provoca la activación del eje HPA y de la división simpática del SNA (Walsh et al., 2021). La asociación entre el estrés y la inflamación se debe, en parte, a que el sistema simpático-adrenal (una subdivisión del SNS) regula directamente la señalización inflamatoria celular, la cual se considera un promotor clave del envejecimiento biológico (Rentscher, 2019).

El estrés psicológico ejerce efectos en las células inmunitarias mediante la señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), provocando su activación en el citoplasma celular (Karanikas et al., 2021). El factor NF- κ B es un regulador clave del proceso inflamatorio (Aldecoa, 2023). En mujeres adultas, se demostró que el estrés agudo induce aumentos en la actividad de NF- κ B, y se informó que el estrés incrementa la señalización inflamatoria mediante la actividad





umentada de NF- κ B (Boyle et al., 2023).

Una vez activado, el NF- κ B se traslada al núcleo de las células inmunitarias, donde inicia la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias; esto conduce a la producción y secreción de estas citocinas con la consiguiente generación de ERO y ERN (Karanikas et al., 2021). La generación de ERO activa vías de señalización como NF- κ B y, recíprocamente, la activación de esta vía provoca la generación de ERO (Fonseca, 2020). Las células inflamatorias del sistema inmunitario secretan una gran cantidad de ERO, que provoca un incremento del EO en los sitios de inflamación (Buzoglu et al., 2023).

Los factores de transcripción son proteínas especializadas que regulan la expresión génica (Aldecoa, 2023). Las proteínas NF- κ B tienen una elevada relevancia en procesos inflamatorios e inmunitarios y regulan la expresión de cientos de genes (de Molina & Mersich, 2023). De igual manera estas regulan la expresión de genes proinflamatorios (Suzuki et al., 2020), y el aumento de su actividad provoca una mayor producción de citocinas proinflamatorias, incluidas las IL-1, TNF- α e IL-6 (Hariharan et al., 2021). Asimismo, cuando la actividad de NF- κ B incrementa, también lo hacen diversas citocinas proinflamatorias y, recíprocamente, estas citocinas pueden activar la vía NF- κ B conformando así un ciclo de retroalimenta-

ción positiva en las células localizadas en el lugar de la inflamación (Aldecoa, 2023).

El rol del receptor de glucocorticoides

Para realizar sus funciones, los glucocorticoides (GC), (incluido el cortisol) requieren unirse a su receptor, que es una proteína denominada receptor de glucocorticoides (GR), que se encuentra en el núcleo de las células de casi todos los tejidos y órganos del cuerpo humano (Zannas & Chrousos, 2017). Los altos niveles de GC (principalmente cortisol) que aparecen después del estrés activan los GR (Lapp, 2019). El cortisol liberado por el eje HHA se propaga mediante la membrana celular y llega al citoplasma celular, donde se une al GR, activándolo para regular la expresión génica (Palma et al., 2020). El binomio hormona-receptor (cortisol-GR) luego se traslada al núcleo celular, donde interviene en la regulación génica, generalmente, reprimiendo la transcripción de genes proinflamatorios (Walsh et al., 2021).

El GR se expresa en casi todas las células del organismo; por ende, los GC afectan prácticamente a todas las células inmunitarias (Rocamora et al., 2022). Los GR se encuentran en la mayoría de las células del organismo, de forma que la respuesta al estrés es muy generalizada (Yegorov, et al., 2020). Los GR están am-

pliamente distribuidos en el cerebro, especialmente en lugares relacionados con la depresión, como la corteza prefrontal, el hipocampo y el hipotálamo (Ji et al., 2023). La unión de los glucocorticoides a los GR regula la respuesta al estrés mediante mecanismos genéticos y epigenéticos (Jiang et al., 2019).

Los GR activados actúan como factores de transcripción nuclear (modifican la transcripción genética) y regulan la expresión genética en varios tipos de tejidos (Lapp, 2019; Provençal et al., 2020). El GR activado regula la expresión o actividad de una variedad de genes y factores de transcripción involucrados en procesos metabólicos e inmunes, incluido el NF- κ B (Beaupere et al., 2021). La mayoría de los mecanismos antiinflamatorios se relacionan con la regulación de la transcripción genética de aquellos genes que rigen la activación celular y la producción de compuestos inflamatorios y que involucran la inhibición de las actividades de NF- κ B (de Carvalho et al., 2023). El GR actúa como un factor de transcripción que reprime la expresión de citocinas (Shimba et al., 2020).

Los GC provocan sus efectos mediante la unión a los GR que se encuentran abundantemente en regiones del cerebro sensibles al estrés, como la corteza prefrontal y el hipocampo (Lapp, 2019). El GR cumple un rol relevante en la modulación de la actividad del eje HPA, ya ya que

proporciona una regulación de retroalimentación que permite finalizar la respuesta al estrés (Wadji et al., 2023). El GR es el componente principal del circuito de retroalimentación negativa encargado de regular la secreción de cortisol. (Schiele et al., 2020). Además, las concentraciones elevadas de GC (como el cortisol), que se presentan durante el estrés crónico, mediante la activación de los GR, inducen una preparación prolongada de la microglía, similar a la que sucede en las enfermedades neurodegenerativas y la inflamación sistémica (Schramm & Waisman, 2022).

El estrés psicológico crónico puede disminuir la sensibilidad de las células del sistema inmunitario hacia las hormonas glucocorticoides (incluido el cortisol), que, en condiciones normales, finalizan la respuesta inflamatoria (Palumbo et al., 2020). El estrés crónico provoca alteraciones en la señalización de GR dentro de las células inmunitarias, lo que implica una sensibilidad disminuida del GR a los efectos antiinflamatorios de los GC, cuyo resultado es una regulación al alza de la transcripción de genes proinflamatorios y la liberación de citocinas inflamatorias (Walsh et al., 2021). Un estado de estrés severo mantenido a largo plazo puede provocar una hipersecreción de glucocorticoides y una desregulación del GR (Kerahrodi y Michal, 2020).



El mecanismo de retroalimentación negativa del cortisol

Las concentraciones elevadas de hormonas glucocorticoides (incluido el cortisol) inducen un circuito de retroalimentación negativa en el eje HPA, que permite detener la respuesta de secreción hormonal ante el estrés y conservar la homeostasis (Beaupere et al., 2021). El cortisol se regula mediante su propia presencia en sangre, ya que, cuando llega al hipotálamo y la hipófisis por vía sanguínea, regula en forma negativa la secreción de CRH y ACTH (responsables de la secreción de cortisol); a esto se le conoce como mecanismo de retroalimentación negativa (Urizar et al., 2022).

En condiciones normales, la saturación de los GR en el hipotálamo se encarga de suspender la liberación de cortisol por parte de las glándulas adrenales; de esta forma, el organismo regula la producción hormonal y evita su secreción excesiva mediante los mecanismos de retroalimentación negativa (Eynard, 2021). La regulación mediante la retroalimentación negativa ejercida por el GR es crucial para la respuesta adecuada al estrés (Kwon et al., 2019). La retroalimentación negativa del cortisol permite evitar una activación excesiva del eje HHA y, sus consiguientes efectos nocivos para la salud (Jiang et al., 2019). Es así que la activación prolongada del mecanismo de retroalimentación del cortisol se ha relacionado directamente

con trastornos como la depresión y la ansiedad (Kwon et al., 2019).

Los glucocorticoides (GC) modulan la respuesta inmunitaria inducida por el estrés para evitar la activación excesiva de la función inmunitaria, y el consecuente daño a los tejidos (Perrin et al., 2019). Los GC normalmente reducen la activación de las células inmunitarias y la generación de citocinas proinflamatorias; de esta forma, se regula el proceso inflamatorio (de Carvalho et al., 2023). En condiciones normales, los GC pueden detener la producción de citocinas, incluidas la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), principalmente, al evitar que el NF- κ B se transloque al núcleo de la célula, donde activa la transcripción de genes encargados de la producción de estas citocinas proinflamatorias (Walsh et al., 2021). La elevación de los niveles de GC inhibe la producción de citocinas en el cerebro en dos maneras: inhibiendo la vía de señalización de NF- κ B y suprimiendo las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo (Johnson et al., 2019).

Sin embargo, la liberación intensa y sostenida de cortisol, causada por estrés crónico, satura repetidamente a sus receptores (los GR) en las células inmunitarias (tanto las del sistema inmune innato como del adaptativo), lo que contribuye a la aparición de resistencia a los glucocorticoides en estas células (Eynard, 2021). La



resistencia a los GC implica una función disminuida del GR (Perrin et al., 2019). Los GC regulan la actividad inflamatoria; por ende, la resistencia a los GC desinhibe y aumenta gradualmente la liberación de moléculas (incluidas citocinas) inflamatorias por parte las células inmunitarias, lo que conduce a una inflamación crónica de bajo grado (Alghamdi & Alghamdi, 2023).

En condiciones de estrés crónico, se presenta gradualmente una pérdida del equilibrio y una estimulación aumentada del eje HPA (responsable de la secreción de cortisol), cuyo resultado es una síntesis continua de compuestos proinflamatorios, incluyendo TNF α , IL-1 e IL-6 (Eynard, 2021). Las citocinas proinflamatorias pueden retroalimentarse a nivel del hipotálamo y la hipófisis, lo que aumenta la actividad del eje HPA mediante la regulación de la función y expresión de los GR (Perrin et al., 2019). Por ende, la activación del eje HPA y la producción de citocinas proinflamatorias conforman un ciclo de retroalimentación positiva, inducido por el estrés. Además, las citocinas por sí mismas pueden conformar un circuito de retroalimentación que aumenta su producción.

Efectos del estrés en la expresión génica y su relación con el envejecimiento

La epigenética se refiere a cambios químicos en la estructura y la organización del ADN que modulan la expresión de los genes, ocasionando variaciones en la expresión génica que pueden ser heredables (Palma et al., 2020). La epigenética es un tipo de regulación génica que implica cambios tanto en la actividad (la “activación” de los genes que serán expresados) como en la expresión génica (el proceso que permite obtener proteínas a partir de genes), sin modificaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN; es decir, sin alterar el código genético en sí mismo (Martínez et al., 2019; Tamayo y Morilla, 2021). Los mecanismos epigenéticos incluyen cambios en la cromatina, modificaciones de las histonas, modificaciones del ADN y cambios del ARN (Yuan et al., 2023).

También, la epigenética desempeña un rol de interfaz entre el genoma y el medio ambiente e incluye todos los mecanismos que inciden en la expresión génica que no implican cambios en las secuencias de ADN (Mourtzi et al., 2021). El epigenoma (la información epigenética completa de un organismo) es sensible a los factores estresantes durante toda la vida (Zannas & Chrousos, 2017). Se han identificado cambios epigenéticos asociados al estrés en los siguientes genes:





NRC31, SLCA4, BDNF, FKBP5, LINGO3, ITGB1, entre otros (Park et al., 2019).

Existen cambios bioquímicos (epigenéticos) que pueden ser activados por factores estresantes, con consecuencias en la función genómica y en los fenotipos relacionados con el envejecimiento (Zannas, 2019). Los cambios epigenéticos se consideran un mecanismo clave dentro de la interacción de los factores estresantes con el genoma (Park et al., 2019). Las experiencias vitales alteran la función del genoma a lo largo de la vida a través de procesos epigenéticos (Schiele et al., 2020). Las modificaciones epigenéticas funcionan como interruptores moleculares y pueden regular la actividad genética y la función celular; se activan en respuesta a desencadenantes ambientales, incluyendo factores estresantes psicosociales (Zannas, 2019). Los procesos epigenéticos desempeñan roles decisivos en la fisiopatología de los trastornos relacionados con el estrés, como la depresión (Yuan et al., 2023).

El estrés acumulado durante la vida puede acelerar la edad epigenética (Maldonado et al., 2023). Diferentes condiciones estresantes se han asociado con el envejecimiento acelerado, medido al observar el acortamiento de la longitud telomérica y la aceleración de la edad epigenética (Cerveira de Baumont et al., 2021). El cálculo de la aceleración de la edad epigenética evidencia el incremento

en la edad biológica en comparación con la edad cronológica (Palma et al., 2020). La aceleración de la edad epigenética se ha relacionado amplia y fuertemente con la mortalidad (Palma et al., 2020).

La exposición a la adversidad durante la vida acelera el envejecimiento epigenético (Palma et al., 2020). Existe evidencia de la aceleración del envejecimiento epigenético que sucede después de la exposición a distintos estresores incluyendo: el trauma (por abuso) en la vida temprana (Hamlat et al., 2021); la violencia comunitaria y doméstica durante la adolescencia (dos Santos Oliverira et al., 2023); las amenazas en la niñez y la adolescencia (Sumner et al., 2019); y el estrés socioeconómico (Simons et al., 2022).

El estrés, mediante la activación de los glucocorticoides (GR), puede provocar cambios en la transcripción genética y también modificaciones epigenéticas perdurables que pueden aparecer en todo el genoma (Zannas & Chrousos, 2017). La acción de los GR puede regular la expresión de numerosos genes, principalmente mediante la metilación del ADN (Park et al., 2019). Los GC pueden configurar al epigenoma a través de distintos mecanismos involucrados en la señalización de los GR (Mourtzi et al., 2021).

La metilación del ADN es una marca epigenética que puede variar durante la vida y está fuertemente asociada con las enfermedades relacionadas con el

envejecimiento (Nwanaji et al., 2023). La metilación del ADN es uno de los mecanismos epigenéticos que ocasionan cambios en la función de los genes sin modificar o alterar la secuencia de ADN (Shirata et al., 2020). La metilación del ADN está implicada en múltiples sistemas biológicos, incluyendo el eje HPA (Schiele et al., 2020). Es así que se explica que la exposición a la adversidad puede perturbar los procesos de metilación del ADN lo que altera el envejecimiento celular normal (Marini et al., 2020).

El envejecimiento y el estrés psicológico forman una sinergia que provoca una menor metilación del gen FKBP5 que contribuye a su regulación epigenética positiva en las células inmunitarias (mediante la activación de NF- κ B), lo que conduce al incremento de la inflamación periférica y a un mayor riesgo cardiovascular (Zannas et al., 2019b). Una menor metilación del gen FKBP5 se ha observado en mujeres embarazadas expuestas a experiencias adversas estresantes en su infancia (Grasso et al., 2020).

La metilación del gen BDNF puede generar una mayor vulnerabilidad a la depresión e incidir en el desarrollo de características de la personalidad (neuroticismo y sociotropía) que dificultan el afrontamiento de factores estresantes (Shirata et al., 2020). El gen BDNF también regula los cambios relacionados

con el envejecimiento en la función del hipocampo (Serpeloni et al., 2020).

El rol del estilo de la respuesta al estrés y de la adaptación a las situaciones estresantes

Existe evidencia de que una respuesta inadecuada al estrés causa un envejecimiento acelerado e incide profundamente en el estrés oxidativo e inflamatorio y en la funcionalidad de las células inmunitarias (Martínez de Toda et al., 2019). El estilo de la respuesta al estrés puede ser saludable (cuando se basa, por ejemplo, en la resiliencia al estrés o en la reevaluación positiva de la situación estresante) y puede tener repercusiones positivas para los telómeros; sin embargo, el estilo también puede resultar nocivo (si se basa en aspectos como la magnificación de la amenaza o una elevada rumiación), lo que se asocia con telómeros más cortos (Blackburn & Epel, 2017). La respuesta fisiológica al estrés depende de la valoración subjetiva del factor estresante, y las repercusiones finales del estrés en la salud en las personas no dependen únicamente del estresor, sino también de su percepción y su mecanismo de afrontamiento (Martínez de Toda et al., 2019).

El envejecimiento ha sido definido como la pérdida progresiva de la capacidad del organismo, a medida que



avanza la edad, para adaptarse a los distintos tipos de estrés, como resultado del deterioro y disminución gradual de las funciones fisiológicas y los sistemas corporales, lo que conduce a la incapacidad para mantener la homeostasis (Fernández et al., 2020). Tanto las adaptaciones psicológicas como las conductuales son componentes necesarios de la capacidad de adaptación de los individuos (Calcaterra et al., 2019).

Los procesos fisiopatológicos que impulsan el envejecimiento suceden cuando las demandas rebasan la capaci-

dad de afrontamiento del individuo; sin embargo, cuando la persona tiene reservas psicológicas y fisiológicas suficientes para responder o recuperarse exitosamente ante un estresor, la experiencia estresante puede superarse sin un costo fisiológico duradero (Polsky et al., 2022). Por lo tanto, para evitar el envejecimiento acelerado, son clave tanto el proceso de adaptación al estrés como una respuesta adecuada ante los factores estresantes, lo que puede facilitarse mediante estrategias de afrontamiento adecuadas.

DISCUSIÓN

Contrarrestar el estrés oxidativo (EO), que se produce como consecuencia del estrés psicológico, puede romper el círculo vicioso que este conforma junto a la senescencia y la inflamación, y así reducir los efectos nocivos del estrés (Yegorov, et al., 2020). Se considera que el tratamiento del EO debe incluir tanto orientaciones farmacológicas como intervenciones psicológicas (Kerahrodi y Michal, 2020).

Existen diversas prácticas que conforman la denominada medicina mente-cuerpo, cuya efectividad para reducir el estrés ha sido ampliamente demostrada y documentada. Entre otras, incluyen: mindfulness (Green & Kinchen,

2021; Huberty et al., 2019; Lemay et al., 2019), Qi gong (Van Dam, 2020), yoga (Loewenthal et al., 2021); y la práctica de ejercicios de respiración lenta (Birdie et al., 2023). De esta manera, estas prácticas pueden aprovecharse como un complemento de las estrategias e intervenciones de salud mental basadas en enfoques psicológicos y clínicos tradicionales, ofreciendo una alta rentabilidad debido a los costos mínimos de aplicación e implementación que conllevan.

2017). Por ende, es importante adquirir y/o mantener hábitos y estilos de vida saludables debido a su potencial de desacelerar e incluso revertir el envejecimiento. Además, se ha propuesto



que las políticas sociales deben esforzarse por prevenir el estrés excesivo siempre que sea posible (Zannas, 2019).

Por otra parte, se ha descubierto que cambiar a una dieta más nutritiva y saludable puede reducir la velocidad del envejecimiento epigenético (Simons et al., 2022). Los suplementos antioxidantes también pueden tener efectos clínicos beneficiosos sobre el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, particularmente en personas con deficiencia de antioxidantes endógenos (Meulmeester et al., 2022).

Incluso, la suplementación con antioxidantes puede prevenir el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad (Martemucci et al., 2022).

Se ha demostrado que el envejecimiento humano es un proceso que puede ser acelerado o desacelerado, o incluso revertido en algunos aspectos, mediante comportamientos y hábitos favorables y, un estilo de vida saludable (Blackburn & Epel, 2017). Además, las investigaciones han propuesto que las políticas sociales deben esforzarse en prevenir el estrés excesivo siempre que sea posible (Zannas, 2019).

V. CONCLUSIONES

En base al conjunto de evidencia que aportan los estudios revisados se concluye que:

Las secreción de las hormonas del estrés (catecolaminas y glucocorticoides) conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias, cuyo resultado es la aparición o exacerbación de inflamación, la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el consiguiente estrés oxidativo (EO) generalizado en el organismo; siendo este el mecanismo central que explica cómo el estrés (especialmente, crónico) induce estrés oxidativo. El EO, a su vez, puede inducir daños en el

ADN que pueden acortar gradualmente los telómeros hasta una longitud crítica en la que se vuelven disfuncionales. Los telómeros disfuncionales provocan senescencia replicativa en las células; por lo tanto, el estrés crónico puede catalizar la senescencia celular por medio del EO.

El estrés emocional puede provocar EO e inflamación mediante distintas vías fisiológicas, incluyendo el aumento del metabolismo celular y la activación del factor NF- κ B en las células inmunitarias (que, en consecuencia, liberan citoquinas proinflamatorias). El estrés, a través de sus efectos endócrinos (hormonales)





e inmunitarios, puede provocar una serie de ciclos de retroalimentación positiva que aumentan el ambiente proinflamatorio con el consiguiente EO que, en última instancia, contribuye al envejecimiento acelerado y a enfermedades crónicas.

Las células senescentes, que se acumulan con el tiempo, establecen un Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP) que genera efectos nocivos en las células circundantes, incluyendo la desregulación de su ciclo celular y una mayor proclividad a convertirse también en senescentes. El SASP también genera un ambiente proinflamatorio. Los telómeros disfuncionales, sumados al SASP, crean un ambiente propicio para el desarrollo o exacerbación de una multitud de enfermedades y alteraciones que incluyen: cáncer y envejecimiento acelerado.

Las enfermedades y el envejecimiento acelerado, que han sido iniciados o exacerbados por el SASP y por los telómeros acortados, constituyen por sí mismos un estresor adicional; es decir,

son una causa de estrés que contribuye a la formación de un ciclo de retroalimentación altamente nocivo conformado por estrés crónico, EO, senescencia y enfermedad. El estrés también puede provocar repercusiones epigenéticas que inciden en el proceso de envejecimiento, mediante la activación de mecanismos epigenéticos, especialmente la metilación del ADN de algunos genes (incluidos NRC31, BDNF, FKBP5, entre otros), cuyo resultado es una aceleración del envejecimiento biológico.

Por lo tanto, el EO, mediante múltiples vías, desempeña un rol crucial de mediador entre el estrés crónico y su incidencia sobre el proceso de envejecimiento. Debido a que una gran parte de los efectos nocivos del estrés están mediados por el EO, las estrategias enfocadas en su neutralización o en su reducción pueden contribuir a evitar o mitigar los efectos nocivos del estrés, que incluyen una mayor propensión al envejecimiento acelerado y al desarrollo de patologías crónicas.



VI. LISTA DE REFERENCIAS

1. Aguayo Moscoso, S. X., Montalvo Villagómez, S. X., Jara González, F. E., Vélez Páez, P. A., Velarde Montero, C. G., & Vélez Páez, J. L. (2020). Quiescencia y senescencia: enfoque traslacional al paciente oncológico y críticamente enfermo. *INSPILIP. Revista Ecuatoriana de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud Pública*, 4(1). DOI:10.31790/inspilip.v4i1.154
2. Alghamdi, D., & Alghamdi, A. (2023). Corticosteroids Resistance Diseases Review. In *Updates on Corticosteroids*. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.109593
3. Ait Tayeb, A. E. K., Poinsignon, V., Chappell, K., Bouligand, J., Becquemont, L., & Verstuyft, C. (2023). Major Depressive Disorder and Oxidative Stress: A Review of Peripheral and Genetic Biomarkers According to Clinical Characteristics and Disease Stages. *Antioxidants*, 12(4), 942. DOI: 10.3390/antiox12040942
4. Aldecoa Bedoya, F. (2023). El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer. *Horizonte Médico (Lima)*, 23(1). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n1.12>
5. Alonso, D. Á., Mouchián, K., & Albónico, J. F. (2024). Importancia biológica de los telómeros. *Revista de la Asociación Médica Argentina*, 137(1).
6. Amador, C. S., & Sánchez-Muniz, F. J. (2021). Telómeros, telomerasa y envejecimiento. Una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009. *Journal of Negative and No Positive Results*, 6(8), 1079-1100. DOI: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4128>
7. Aschbacher, K., O'Donovan, A., Wolkowitz, O. M., Dhabhar, F. S., Su, Y., & Epel, E. (2013). Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1698-1708. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.004
8. Barbouti, A., Vasileiou, P. V., Evangelou, K., Vlasis, K. G., Papoudou-Bai, A., Gorgoulis, V. G., &





- Kanavaros, P. (2020). Implications of oxidative stress and cellular senescence in age-related thymus involution. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020. doi: 10.1155/2020/7986071
9. Barnes, R. P., Fouquerel, E., & Opreko, P. L. (2019). The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mechanisms of ageing and development*, 177, 37-45. Ol: 10.1016/j.mad.2018.03.013
10. Beaupere, C., Liboz, A., Fève, B., Blondeau, B., & Guillemain, G. (2021). Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 623. doi: 10.3390/ijms22020623
11. Bethell, C., Jones, J., Gombojav, N., Linkenbach, J., & Sege, R. (2019). Positive childhood experiences and adult mental and relational health in a statewide sample: Associations across adverse childhood experiences levels. *JAMA pediatrics*, 173(11), e193007-e193007. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3007
12. Birdee, G., Nelson, K., Wallston, K., Nian, H., Diedrich, A., Paranjape, S., ... & Gamboa, A. (2023). Slow breathing for reducing stress: The effect of extending exhale. *Complementary therapies in medicine*, 73, 102937. DOI: 10.1016/j.ctim.2023.102937
13. Blackburn, E., & Epel, E. (2017). *The telomere effect: A revolutionary approach to living younger, healthier, longer*. Hachette UK.
14. Borst, K., Dumas, A. A., & Prinz, M. (2021). Microglia: Immune and non-immune functions. *Immunity*, 54(10), 2194-2208. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.09.014
15. Dafsari, F. S., & Jessen, F. (2020). Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational psychiatry*, 10(1), 160. DOI: 10.1038/s41398-020-0839-1
16. Juszczuk, G., Mikulska, J., Kaspepek, K., Pietrzak, D., Mrozek, W., & Herbet, M. (2021). Chronic stress and oxidative stress as common factors of the pathogenesis of depression and Alzheimer's disease:



- The role of antioxidants in prevention and treatment. *Antioxidants*, 10(9), 1439. doi: 10.3390/antiox10091439
17. Ji, N., Lei, M., Chen, Y., Tian, S., Li, C., & Zhang, B. (2023). How oxidative stress induces depression?. *ASN neuro*, 15(1) doi: 10.1177/17590914231181037
18. Boyle, C. C., Cole, S. W., Irwin, M. R., Eisenberger, N. I., & Bower, J. E. (2023). The role of inflammation in acute psychosocial stress-induced modulation of reward processing in healthy female adults. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 28, DOI: 10.1016/j.bbih.2023.100588
19. Burbano, M. S. J., & Gilson, E. (2020). Long-lived post-mitotic cell aging: is a telomere clock at play?. *Mechanisms of Ageing and Development*, 189, DOI: 10.1016/j.mad.2020.111256
20. Buzoglu, H. D., Burus, A., Bayazit, Y., & Goldberg, M. (2023). Stem cell and oxidative stress-inflammation cycle. *Current stem cell research & therapy*, 18(5), 641-652, DOI: 10.2174/1574888X17666221012151425
21. Calcaterra, V., Vinci, F., Casari, G., Pelizzo, G., De Silvestri, A., De Amici, M., ... & Cena, H. (2019). Evaluation of allostatic load as a marker of chronic stress in children and the importance of excess weight. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 335. DOI: 10.3389/fped.2019.00335
22. Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 571(7764), 183-192. DOI: 10.1038/s41586-019-1365-2
23. Capellino, S., Claus, M., & Watzl, C. (2020). Regulation of natural killer cell activity by glucocorticoids, serotonin, dopamine, and epinephrine. *Cellular & molecular immunology*, 17(7), 705-711. DOI: 10.1038/s41423-020-0477-9
24. Carreno, G., Guiho, R., & Martinez-Barbera, J. P. (2021). Cell senescence in neuropathology: A focus on neurodegeneration and tumours. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 47(3), 359-378. DOI: 10.1111/nan.12689





25. Carroll, J. E., Mahrer, N. E., Shalowitz, M., Ramey, S., & Schetter, C. D. (2020). Prenatal maternal stress prospectively relates to shorter child buccal cell telomere length. *Psychoneuroendocrinology*, 121, 104841. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104841
26. Carvajal Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100. www.binasss.sa.cr/ojssalud/index.php/mlcr/article/view/116
27. Cerveira de Baumont, A., Hoffmann, M. S., Bortoluzzi, A., Fries, G. R., Lavandoski, P., Grun, L. K., ... & Manfro, G. G. (2021). Telomere length and epigenetic age acceleration in adolescents with anxiety disorders. *Scientific Reports*, 11(1), 7716. DOI: 10.1038/s41598-021-87045-w
28. Chainy, G. B., & Sahoo, D. K. (2020). Hormones and oxidative stress: an overview. *Free Radical Research*, 54(1), 1-26. DOI: 10.1080/10715762.2019.1702656
29. Chang, X., Jiang, X., Mkandarwire, T., & Shen, M. (2019). Associations between adverse childhood experiences and health outcomes in adults aged 18–59 years. *PloS one*, 14(2), e0211850. DOI: 10.1371/journal.pone.0211850
30. Chernyak, B. V., Popova, E. N., Prikhodko, A. S., Grebenchikov, O. A., Zinovkina, L. A., & Zinovkin, R. A. (2020). COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*, 85, 1543-1553. DOI: 10.1134/S0006297920120068
31. Chiorcea-Paquim, A. M. (2022). 8-oxoguanine and 8-oxodeoxyguanosine Biomarkers of Oxidative DNA Damage: A Review on HPLC–ECD Determination. *Molecules*, 27(5), 1620. DOI: 10.3390/molecules27051620
32. Chocron, E. S., Munkácsy, E., & Pickering, A. M. (2019). Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age-associated disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(2), 285-297. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.035



33. Correia, A. S., Cardoso, A., & Vale, N. (2023). Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants*, 12(2), 470. DOI: 10.3390/antiox12020470
34. Crandall, A., Miller, J. R., Cheung, A., Novilla, L. K., Glade, R., Novilla, M. L. B., ... & Hanson, C. L. (2019). ACEs and counter-ACEs: How positive and negative childhood experiences influence adult health. *Child abuse & neglect*, 96, DOI: 10.1016/j.chiabu.2019.104089
35. Cui, B., Luo, Y., Tian, P., Peng, F., Lu, J., Yang, Y., ... & Liu, Q. (2019). Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *The Journal of clinical investigation*, 129(3), 1030-1046. DOI: 10.1172/JCI121685
36. Dar, T., Radfar, A., Abohashem, S., Pitman, R. K., Tawakol, A., & Osborne, M. T. (2019). Psychosocial stress and cardiovascular disease. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 21, 1-17. DOI: 10.1007/s11936-019-0724-5
37. de Carvalho, J. C., da Silva-Neto, P. V., Toro, D. M., Fuzo, C. A., Nardini, V., Pimentel, V. E., ... & ImmunoCovid Study Group. (2023). The interplay among glucocorticoid therapy, platelet-activating factor and endocannabinoid release influences the inflammatory response to COVID-19. *Viruses*, 15(2), 573. DOI: 10.3390/v15020573
38. de Molina, M., y Mersich, S. (2023) Diafonía entre estrés oxidativo y NF- κ B en células infectadas con virus. *Revista QuímicaViva*. Número 2, año 22. ISSN 1666-7948 <https://www.redalyc.org/pdf/863/86320104.pdf>
39. Dodig, S., Čepelak, I., & Pavić, I. (2019). Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia medica*, 29(3), 483-497. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>
40. Dong, C. (2021). Cytokine regulation and function in T cells. *Annual review of immunology*, 39, 51-76. DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702
41. dos Santos Oliveira, N. C., Katrilli, S., de Assis, S. G., Smith, A. K., & Serpeloni, F. (2023). Commu-





- nity and domestic violence are associated with DNA methylation GrimAge acceleration and heart rate variability in adolescents. *European journal of psychotraumatology*, 14(2), doi: 10.1080/20008066.2023.2202054
42. Dunn, J. H., & Koo, J. (2013). Psychological Stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatology online journal*, 19(6). DOI:10.5070/D3196018561
43. Escobedo, J. C. (2020). Estrés y enfermedad mental: la otra epidemia. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 19(2), 15-20. <https://doi.org/10.25009/rmuv.2019.2.64>
44. Enomoto, S., & Kato, T. A. (2022). Stress, Microglial Activation, and Mental Disorders. *Stress-Related Disorders*. DOI:10.5772/intechopen.103784
45. Escoter-Torres, L., Caratti, G., Mechtidou, A., Tuckermann, J., Uhlenhaut, N. H., & Vettorazzi, S. (2019). Fighting the fire: mechanisms of inflammatory gene regulation by the glucocorticoid receptor. *Frontiers in immunology*, 10, DOI: 10.3389/fimmu.2019.01859
46. Eynard, A. R. (2021). Inflamación de "bajo grado" en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 3-11. <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/eo6x2ps5j>
47. Fernández, J., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Delpón, E., Díaz-Rubio, E., & Escrich, E. (2020). *Fisiología humana*. McGraw Hill. <https://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro123.pdf>
48. Flaherty, R. L., Owen, M., Fagan-Murphy, A., Intabli, H., Healy, D., Patel, A., ... & Flint, M. S. (2017). Glucocorticoids induce production of reactive oxygen species/reactive nitrogen species and DNA damage through an iNOS mediated pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 19(1), 1-13. DOI: 10.1186/s13058-017-0823-8
49. Fonseca, C. A. G. (2020). Los virus RNA inducen estrés oxidativo celular y los antioxidantes reducen la generación de partículas virales,



- tanto in vitro como in vivo. *Ingenio Libre*, 8(18), 78-99. <https://hdl.handle.net/10901/18929>
50. Gallup (23 de febrero de 2023). Gallup's 2023 Global Emotions Report. Recuperado de: <https://www.gallup.com/analytics/349280/gallup-global-emotions-report.aspx>
51. Garrido, M. del R. . (2023). El envejecimiento: ¿Podemos frenarlo? *Telómeros/Telomerasa, Senescencia Celular Primera Parte. Revista De La Facultad De Farmacia*, 86(3). DOI:10.54305/RFFU-CV.2023.86.3.15
52. Gavia-García, G., Rosado-Pérez, J., Arista-Ugalde, T. L., Aguiñiga-Sánchez, I., Santiago-Osorio, E., & Mendoza-Núñez, V. M. (2021). Telomere length and oxidative stress and its relation with metabolic syndrome components in the aging. *Biology*, 10(4), 253. doi: 10.3390/biology10040253
53. Grasso, D. J., Drury, S., Briggs-Gowan, M., Johnson, A., Ford, J., Lapidus, G., ... & Covault, J. (2020). Adverse childhood experiences, posttraumatic stress, and FKBP5 methylation patterns in postpartum women and their newborn infants. *Psychoneuroendocrinology*, 114, DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104604
54. Green, A. A., & Kinchen, E. V. (2021). The effects of mindfulness meditation on stress and burnout in nurses. *Journal of Holistic Nursing*, 39(4), 356-368. DOI: 10.1177/08980101211015818
55. Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., ... & Reshi, M. S. (2022). Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. *Cells*, 11(3), 552. DOI: 10.3390/cells11030552
56. Hamlat, E. J., Prather, A. A., Horvath, S., Belsky, J., & Epel, E. S. (2021). Early life adversity, pubertal timing, and epigenetic age acceleration in adulthood. *Developmental Psychobiology*, 63(5), 890-902. DOI: 10.1002/dev.22085
57. Hantsoo, L., Jašarević, E., Criniti, S., McGeehan, B., Tanes, C., Sammel, M. D., ... & Epperson, C. N. (2019). Childhood adversity impact on





- gut microbiota and inflammatory response to stress during pregnancy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 75, 240-250. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.005
58. Hariharan, A., Hakeem, A. R., Radhakrishnan, S., Reddy, M. S., & Rela, M. (2021). The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients. *Inflammopharmacology*, 29, 91-100. DOI: 10.1007/s10787-020-00773-9
59. Hayashi, T. (2015). Conversion of psychological stress into cellular stress response: Roles of the sigma-1 receptor in the process. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(4), 179-191. DOI: 10.1111/pcn.12262
60. Hayley, S., Hakim, A. M., & Albert, P. R. (2021). Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain*, 144(3), 746-760. DOI: 10.1093/brain/awaa405
61. Holub, A., Mousa, S., Abdolahi, A., Godugu, K., Tu, X. M., Brenna, J. T., & Block, R. C. (2020). The effects of aspirin and N-3 fatty acids on telomerase activity in adults with diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(10), 1795-1799. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.06.014
62. Huberty, J., Green, J., Glissmann, C., Larkey, L., Puzia, M., & Lee, C. (2019). Efficacy of the mindfulness meditation mobile app "calm" to reduce stress among college students: Randomized controlled trial. *JMIR mHealth and uHealth*, 7(6), e14273. doi: 10.2196/14273
63. James, K. A., Stromin, J. I., Steenkamp, N., & Combrinck, M. I. (2023). Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Frontiers in Endocrinology*, 14, doi: 10.3389/fendo.2023.1085950
64. Janšáková, K., Belica, I., Rajčániová, E., Rajčáni, J., Kyselicová, K., Celušáková, H., ... & Ostatníková, D. (2021). The acute effect of psychosocial stress on the level of oxidative stress in children. *International Journal of Psychophysiology*, 161, 86-90. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2021.01.007
65. Jenkins, N. D., Rogers, E. M., Banks, N. F., Tomko, P. M., Sciarrillo, C. M., Emerson, S. R., ... & Teague, T. K. (2021). Childhood psychosocial





- stress is linked with impaired vascular endothelial function, lower SIRT1, and oxidative stress in young adulthood. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 321(3), H532-H541. DOI: 10.1152/ajpheart.00123.2021
66. Jiang, S., Postovit, L., Cattaneo, A., Binder, E. B., & Aitchison, K. J. (2019). Epigenetic modifications in stress response genes associated with childhood trauma. *Frontiers in psychiatry*, 10, 808. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00808
67. Jimeno, B., & Verhulst, S. (2023). Do glucocorticoids indicate stress? Meta-analysis reveals a tight association between glucocorticoids and metabolic rate. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.7554/eLife.88205.2>
68. Johnson, J. D., Barnard, D. F., Kulp, A. C., & Mehta, D. M. (2019). Neuroendocrine regulation of brain cytokines after psychological stress. *Journal of the Endocrine Society*, 3(7), 1302-1320. doi: 10.1210/js.2019-00053
69. Karanikas, E., Daskalakis, N. P., & Agorastos, A. (2021). Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: a comprehensive review. *Brain Sciences*, 11(6), 723. DOI: 10.3390/brainsci11060723
70. Kerahrodi, J. G., & Michal, M. (2020). The fear-defense system, emotions, and oxidative stress. *Redox biology*, 37, 101588. doi: 10.1016/j.redox.2020.101588
71. Kim, E., Zhao, Z., Rzas, J. R., Glassman, M., Bentley, W. E., Chen, S., ... & Payne, G. F. (2021). Association of acute psychosocial stress with oxidative stress: Evidence from serum analysis. *Redox biology*, 47, 102138. doi: 10.1016/j.redox.2021.102138
72. Kowluru, A. (2020). Oxidative stress in cytokine-induced dysfunction of the pancreatic beta cell: Known knowns and known unknowns. *Metabolites*, 10(12), 480. DOI: 10.3390/metabo10120480
73. Kwon, J., Kim, Y. J., Choi, K., Seol, S., & Kang, H. J. (2019). Identification of stress resilience module by weighted gene co-expression network analysis in Fkbp5-deficient mice. *Molecular Brain*, 12, 1-4. DOI: 10.1186/s13041-019-0521-9





74. Lapp, H. E., Bartlett, A. A., & Hunter, R. G. (2019). Stress and glucocorticoid receptor regulation of mitochondrial gene expression. *Journal of molecular endocrinology*, 62(2), R121-R128. DOI: 10.1530/JME-18-0152
75. Legüe, M. (2022). Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(4), 347-357. DOI:10.1016/j.rm-clc.2022.07.001
76. Lemay, V., Hoolahan, J., & Buchanan, A. (2019). Impact of a yoga and meditation intervention on students' stress and anxiety levels. *American journal of pharmaceutical education*, 83(5), 7001. DOI: 10.5688/ajpe7001
77. Lin, J., & Epel, E. (2022). Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 73, 101507. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101507
78. Liu, C. Y., Wang, X., Liu, C., & Zhang, H. L. (2019). Pharmacological targeting of microglial activation: new therapeutic approach. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 514. DOI: 10.3389/fncel.2019.00514
79. Loewenthal, J., Dyer, N. L., Lipsyc-Sharf, M., Borden, S., Mehta, D. H., Dusek, J. A., & Khalsa, S. B. S. (2021). Evaluation of a yoga-based mind-body intervention for resident physicians: a randomized clinical trial. *Global Advances in Health and Medicine*, 10, doi: 10.1177/21649561211001038
80. Magnani, F., & Mattevi, A. (2019). Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Current opinion in structural biology*, 59, 91-97. DOI: 10.1016/j.sbi.2019.03.001
81. Maldonado, E., Morales-Pison, S., Urbina, F., & Solari, A. (2023). Aging hallmarks and the role of oxidative stress. *Antioxidants*, 12(3), 651. DOI: 10.3390/antiox12030651
82. Malekpour, M., Shekouh, D., Safavini, M. E., Shiralipour, S., Jalouli, M., Mortezanejad, S., ... & Ebrahimi, N. D. (2023). Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportu-



- nity for drug discovery. *Frontiers in Psychiatry*, 14, doi: 10.3389/fpsy.2023.1182345
83. Marchetti, L., & Engelhardt, B. (2020). Immune cell trafficking across the blood-brain barrier in the absence and presence of neuroinflammation. *Vascular Biology*, 2(1), H1-H18. doi: 10.1530/VB-19-0033
84. Marin, I., Serrano, M., & Pietrocola, F. (2023). Recent insights into the crosstalk between senescent cells and CD8 T lymphocytes. *npj Aging*, 9(1), 8. DOI: 10.1038/s41514-023-00105-5
85. Marini, S., Davis, K. A., Soare, T. W., Zhu, Y., Suderman, M. J., Simpkin, A. J., ... & Dunn, E. C. (2020). Adversity exposure during sensitive periods predicts accelerated epigenetic aging in children. *Psychoneuroendocrinology*, 113, doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104484
86. Martemucci, G., Portincasa, P., Di Ciaula, A., Mariano, M., Centonze, V., & D'Alessandro, A. G. (2022). Oxidative stress, aging, antioxidant supplementation and their impact on human health: An overview. *Mechanisms of Ageing and Development*, 206, DOI: 10.1016/j.mad.2022.111707
87. Martínez de Toda, I., Miguélez, L., Siboni, L., Vida, C., & De la Fuente, M. (2019). High perceived stress in women is linked to oxidation, inflammation and immunosenescence. *Biogerontology*, 20, 823-835. DOI: 10.1007/s10522-019-09829-y
88. Martínez-Cué, C., & Rueda, N. (2020). Cellular senescence in neurodegenerative diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 16. DOI: 10.3389/fncel.2020.00016
89. McKenna, B. G., Mekawi, Y., Katrinli, S., Carter, S., Stevens, J. S., Powers, A., ... & Michopoulos, V. (2021). When anger remains unspoken: anger and accelerated epigenetic aging among stress-exposed black Americans. *Psychosomatic medicine*, 83(9), 949-958. DOI: 10.1097/PSY.0000000000001007
90. Merabet, N., Lucassen, P. J., Crie-laard, L., Stronks, K., Quax, R., Sloot, P. M., ... & Nicolaou, M. (2022). How exposure to chronic stress contributes to the development of type 2 diabetes: A complexity science approach. *Frontiers in Neuroen-*





- ocrinology, 65, DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100972
91. Meulmeester, F. L., Luo, J., Martens, L. G., Mills, K., van Heemst, D., & Noordam, R. (2022). Antioxidant supplementation in oxidative stress-related diseases: What have we learned from studies on alpha-tocopherol?. *Antioxidants*, 11(12), 2322. doi: 10.3390/antiox11122322
92. Miao, Z., Wang, Y., & Sun, Z. (2020). The relationships between stress, mental disorders, and epigenetic regulation of BDNF. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1375. doi: 10.3390/ijms21041375
93. Mittelbrunn, M., & Kroemer, G. (2021). Hallmarks of T cell aging. *Nature immunology*, 22(6), 687-698. DOI: 10.1038/s41590-021-00927-z
94. Mizgier, M., Jarzabek-Bielecka, G., Wendland, N., Jodłowska-Siewert, E., Nowicki, M., Brożek, A., ... & Opydo-Szymaczek, J. (2021). Relation between inflammation, oxidative stress, and macronutrient intakes in normal and excessive body weight adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, 13(3), 896, doi: 10.3390/nu13030896
95. Monaghan, P., & Haussmann, M. F. (2006). Do telomere dynamics link lifestyle and lifespan?. *Trends in Ecology & Evolution*, 21(1), 47-53. DOI: 10.1016/j.tree.2005.11.007
96. Mosley-Johnson, E., Campbell, J. A., Garacci, E., Walker, R. J., & Egede, L. E. (2021). Stress that Endures: Influence of Adverse Childhood Experiences on Daily Life Stress and Physical Health in Adulthood. *Journal of affective disorders*, 284, 38-43, doi: 10.1016/j.jad.2021.02.018
97. Mourtzi, N., Sertedaki, A., & Charmandari, E. (2021). Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5964. DOI: 10.3390/ijms22115964
98. Muscat, S. M., & Barrientos, R. M. (2021). The perfect cytokine storm: how peripheral immune challenges impact brain plasticity & memory function in aging. *Brain Plasticity*, 7(1), 47-60. doi: 10.3233/BPL-210127



99. Niraula, A., Witcher, K. G., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2019). Interleukin-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety. *Biological psychiatry*, 85(8), 679-689. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.09.030
100. Norris, G. T., & Kipnis, J. (2019). Immune cells and CNS physiology: Microglia and beyond. *Journal of experimental medicine*, 216(1), 60-70. DOI: 10.1084/jem.20180199
101. Nwanaji-Enwerem, J. C., Cardenas, A., Gao, X., Wang, C., Vokonas, P., Spiro, A., ... & Schwartz, J. (2023). Psychological stress and epigenetic aging in older men: The VA normative aging study. *Translational medicine of aging*, 7, 66-74. DOI: 10.1016/j.tma.2023.06.003
102. Ogrodnik, M., Salmonowicz, H., & Gladyshev, V. N. (2019). Integrating cellular senescence with the concept of damage accumulation in aging: Relevance for clearance of senescent cells. *Aging cell*, 18(1), e12841. DOI: 10.1111/accel.12841
103. Ortiz, R., Zhao, S., Kline, D. M., Brock, G., Carroll, J. E., Seeman, T. E., ... & Joseph, J. J. (2023). Childhood environment early life stress, caregiver warmth, and associations with the cortisol diurnal curve in adulthood: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Psychoneuroendocrinology*, 149, DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.106008
104. Palma-Gudiel, H., Fañanás, L., Horvath, S., & Zannas, A. S. (2020). Psychosocial stress and epigenetic aging. *International review of neurobiology*, 150, 107-128. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.10.020
105. Palumbo, M. L., Prochnik, A., Wald, M. R., & Genaro, A. M. (2020). Chronic stress and glucocorticoid receptor resistance in asthma. *Clinical Therapeutics*, 42(6), 993-1006. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.002
106. Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., ... & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 139-152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
107. Patel, J., Baptiste, B. A., Kim, E., Husain, M., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2020). DNA damage and mi-





- tochondria in cancer and aging. *Carcinogenesis*, 41(12), 1625-1634. DOI: 10.1093/carcin/bgaa114
108. Perrin, A. J., Horowitz, M. A., Roelofs, J., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2019). Glucocorticoid resistance: is it a requisite for increased cytokine production in depression? A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10, 423. doi: 10.3389/fpsy.2019.00423
109. Pilozzi, A., Carro, C., & Huang, X. (2020). Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 338. doi: 10.3390/ijms22010338
110. Polsky, L. R., Rentscher, K. E., & Carroll, J. E. (2022). Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. *Brain, behavior, and immunity*, 104, 97-109. doi: 10.1016/j.bbi.2022.05.016
111. Provençal, N., Arloth, J., Cattaneo, A., Anacker, C., Cattane, N., Wichmann, T., ... & Binder, E. B. (2020). Glucocorticoid exposure during hippocampal neurogenesis predicts future stress response by inducing changes in DNA methylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(38), 23280-23285. DOI: 10.1073/pnas.1820842116
112. Pulido, S. D., Escrig-Larena, J. I., & Mittelbrunn, M. (2022). Senescencia de linfocitos T: la nueva diana terapéutica contra el envejecimiento. In *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* (Vol. 139, No. 02, p. 150). Real Academia Nacional de Medicina. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.doc01
113. Quatrini, L., Ricci, B., Ciancaglini, C., Tumino, N., & Moretta, L. (2021). Regulation of the immune system development by glucocorticoids and sex hormones. *Frontiers in Immunology*, 12, 672853. doi: 10.3389/fimmu.2021.672853
114. Razgonova, M. P., Zakharenko, A. M., Golokhvast, K. S., Thanasoula, M., Sarandi, E., Nikolouzakis, K., ... & Tsatsakis, A. (2020). Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory. *Molecular medicine reports*, 22(3), 1679-1694. doi: 10.3892/mmr.2020.11274



115. Rentscher, K. E., Carroll, J. E., Repetti, R. L., Cole, S. W., Reynolds, B. M., & Robles, T. F. (2019). Chronic stress exposure and daily stress appraisals relate to biological aging marker p16INK4a. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 139-148. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.006
116. Robinson, N. J., & Schiemann, W. P. (2022). Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation. *Cancers*, 14(3), 808. DOI: 10.3390/cancers14030808
117. Rocamora-Reverte, L., Villunger, A., & Wieggers, G. J. (2022). Cell-specific immune regulation by glucocorticoids in murine models of infection and inflammation. *Cells*, 11(14), 2126. DOI: 10.3390/cells11142126
118. Romero, E. E. R., Young, J., & Salado-Castillo, R. (2019). Fisiología del estrés y su integración al sistema nervioso y endocrino. *Revista médica científica*, 32, 61-70. DOI: <https://doi.org/10.37416/rmc.v32i1.535>
119. Rubio, R. (2021). ¿Las especies reactivas del oxígeno y el sistema de defensa antioxidante se relacionan con la respuesta inflamatoria del SARS-CoV-2?. *Medicina*, 43(3), 382-400. DOI:10.56050/01205498.1622
120. Sah, E., Krishnamurthy, S., Ahmidouch, M. Y., Gillispie, G. J., Milligan, C., & Orr, M. E. (2021). The cellular senescence stress response in post-mitotic brain cells: cell survival at the expense of tissue degeneration. *Life*, 11(3), 229. DOI: 10.3390/life11030229
121. Saldaña-Cruz, A. M., Gallardo-Moya, S. G., Campos-Medina, L., & Brambila-Tapia, A. J. L. (2024). Association between Oxidative Stress with Psychological and Biochemical Variables in a Sample of Healthy Mexican People: A Cross-Sectional Study. *Antioxidants*, 13(1), 110. DOI: 10.3390/antiox13010110
122. Sameri, S., Samadi, P., Dehghan, R., Salem, E., Fayazi, N., & Amini, R. (2020). Stem cell aging in lifespan and disease: a state-of-the-art review. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 15(4), 362-378. DOI: 10.2174/1574888X15666200213105155
123. Scarian, E., Viola, C., Dragoni, F., Di Gerlando, R., Rizzo, B., Diamanti, L., ... & Pansarasa, O. (2024). New insights into oxidative stress and inflammatory response in neurodegenerative diseases. *Interna-*





- tional Journal of Molecular Sciences, 25(5), 2698. DOI: 10.3390/ijms25052698
124. Schiele, M. A., Gottschalk, M. G., & Domschke, K. (2020). The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders-A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clinical psychology review, 77*, DOI: 10.1016/j.cpr.2020.101830
125. Schramm, E., & Waisman, A. (2022). Microglia as central protagonists in the chronic stress response. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, 9(6)*, e200023. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200023
126. Schreck, R., Rieber, P., & Baeuerle, P. A. (1991). Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *The EMBO journal, 10(8)*, 2247-2258. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07761.x
127. Serpeloni, F., Nätt, D., Assis, S. G. D., Wieling, E., & Elbert, T. (2020). Experiencing community and domestic violence is associated with epigenetic changes in DNA methylation of BDNF and CLPX in adolescents. *Psychophysiology, 57(1)*, e13382. DOI: 10.1111/psyp.13382
128. Sharma, R., & Padwad, Y. (2020). Perspectives of the potential implications of polyphenols in influencing the interrelationship between oxi-inflammatory stress, cellular senescence and immunosenescence during aging. *Trends in food science & technology, 98*, 41-52. DOI:10.1016/j.tifs.2020.02.004
129. Shimano, C., Hara, M., Nishida, Y., Nanri, H., Horita, M., Yamada, Y., ... & Tanaka, K. (2018). Perceived stress, depressive symptoms, and oxidative DNA damage. *Psychosomatic Medicine, 80(1)*, 28-33. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000513
130. Shimba, A., & Ikuta, K. (2020, December). Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. In *Seminars in immunopathology (Vol. 42, No. 6, pp. 669-680)*. Berlin/Heidelberg: Springer



- Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/s00281-020-00827-8
131. Shirakawa, K., & Sano, M. (2021). T cell immunosenescence in aging, obesity, and cardiovascular disease. *Cells*, 10(9), 2435. DOI: 10.3390/cells10092435
132. Shirata, T., Suzuki, A., Matsumoto, Y., Noto, K., Goto, K., & Otani, K. (2020). Interrelation between increased bdnf gene methylation and high sociotropy, a personality vulnerability factor in cognitive model of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1257-1263, doi: 10.2147/NDT.S252177
133. Sies, H. (2020). Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*, 9(9), 852. DOI: 10.3390/antiox9090852
134. Simons, R. L., Ong, M. L., Lei, M. K., Klopach, E., Berg, M., Zhang, Y., ... & Beach, S. R. (2022). Shifts in lifestyle and socioeconomic circumstances predict change—for better or worse—in speed of epigenetic aging: a study of middle-aged black women. *Social Science & Medicine*, 307, DOI: 10.1016/j.socscimed.2022.115175
135. Song, P., An, J., & Zou, M. H. (2020). Immune clearance of senescent cells to combat ageing and chronic diseases. *Cells*, 9(3), 671. doi: 10.3390/cells9030671
136. Stojanović, N. M., Randjelović, P. J., Pavlović, D., Stojiljković, N. I., Jovanović, I., Sokolović, D., & Radulović, N. S. (2021). An impact of psychological stress on the interplay between salivary oxidative stress and the classic psychological stress-related parameters. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. DOI: 10.1155/2021/6635310
137. Sumner, J. A., Colich, N. L., Uddin, M., Armstrong, D., & McLaughlin, K. A. (2019). Early experiences of threat, but not deprivation, are associated with accelerated biological aging in children and adolescents. *Biological psychiatry*, 85(3), 268-278. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.09.008
138. Sun, L., Chiang, J. Y., Choi, J. Y., Xiong, Z. M., Mao, X., Collins, F. S., ... & Cao, K. (2019). Transient induction of telomerase expression mediates senescence and reduces tumorigenesis in primary fibroblasts. *Proceedings of the National Academy*





- of Sciences, 116(38), 18983-18993.
DOI: 10.1073/pnas.1907199116
139. Suzuki, K., Tominaga, T., Ruhee, R. T., & Ma, S. (2020). Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. *Antioxidants*, 9(5), 401, doi: 10.3390/antiox9050401
140. Takasugi, M., Yoshida, Y., & Ohtani, N. (2022). Cellular senescence and the tumour microenvironment. *Molecular Oncology*, 16(18), 3333-3351. DOI: 10.1002/1878-0261.13268
141. Tamayo Pérez, V. I., & Morilla Guzmán, A. A. (2021). Epigenética, sexo masculino y enfermedades neonatales. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(4). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=112393>
142. Tang, Y., Ma, D., Liang, M., Hou, Y., Zhang, M., Wang, J., ... & Zhang, J. (2023). Stress-inducible IL-6 is regulated by KLF7 in brown adipocytes. *Heliyon*, 9(4). doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14931
143. Targum, S. D., & Nemeroff, C. B. (2019). The effect of early life stress on adult psychiatric disorders. *Innovations in clinical neuroscience*, 16(1-2), 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450674/>
144. Taylor, J. P., & Hubert, M. T. (2021). The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases. *Redox biology*, 48, doi: 10.1016/j.redox.2021.102159
145. Teissier, T., Boulanger, E., & Cox, L. S. (2022). Interconnections between inflammageing and immunosenescence during ageing. *Cells*, 11(3), 359. DOI: 10.3390/cells11030359
146. Thomas, R., Wang, W., & Su, D. M. (2020). Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging. *Immunity & Ageing*, 17(1), 1-17. DOI: 10.1186/s12979-020-0173-8
147. United Nations (UN) (2023). *World Social Report 2023*. United Nations publication. <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210019682/read>
148. Urbaniak, S. K., Boguszezewska, K., Szewczuk, M., Kaźmierczak-Barańska, J., & Karwowski, B. T. (2020).





- 8-Oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxy-1,5-guanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a potential biomarker for gestational diabetes mellitus (GDM) development. *Molecules*, 25(1), 202. DOI: 10.3390/molecules25010202
149. Urizar, D. M. C., Orellana, A. M. E., Huertas, M. A. G., de León, A. M. L., & Gómez, E. R. L. (2022). Vía neuroendocrina del estrés y sus fundamentos fisiológicos asociados. *Revista Académica Sociedad del Conocimiento Cuzac*, 2(2), 275-282. DOI:10.46780/sociedadcuzac.v2i2.55
150. Valente, V. B., de Melo Cardoso, D., Kayahara, G. M., Nunes, G. B., Tjioe, K. C., Biasoli, É. R., ... & Bernabé, D. G. (2021). Stress hormones promote DNA damage in human oral keratinocytes. *Scientific Reports*, 11(1), 19701. DOI: 10.1038/s41598-021-99224-w
151. Van Dam, K. (2020). Individual stress prevention through Qi-gong. *International journal of environmental research and public health*, 17(19), 7342. doi: 10.3390/ijerph17197342
152. Vélez Páez, J. L., Aguayo Moscoso, S. X., Montalvo Villagómez, M., Jara González, F., Vélez Páez, P. A., Velarde Montero, G., Rueda Barragán, F. E., & Torres Cabezas, P. (2021). Lactato: Fisiología, Bioquímica y Metabolismo de la Producción Energética Celular. *INSPIPILIP*, 5(1). <https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i1.6>
153. Vermot, A., Petit-Härtlein, I., Smith, S. M., & Fieschi, F. (2021). NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants*, 10(6), 890. DOI: 10.3390/antiox10060890
154. von Zglinicki, T., Wan, T., & Miwa, S. (2021). Senescence in post-mitotic cells: a driver of aging?. *Antioxidants & redox signaling*, 34(4), 308-323. DOI: 10.1089/ars.2020.8048
155. Wadji, D. L., Morina, N., Martin-Soelch, C., & Wicky, C. (2023). Methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in dyads mother-child exposed to intimate partner violence in Cameroon: Association with anxiety symptoms. *Plos one*, 18(4), DOI: 10.1371/journal.pone.0273602





156. Wadji, D. L., Tandon, T., Wanda, G. K., Wicky, C., Dentz, A., Hasler, G., ... & Martin-Soelch, C. (2021). Child maltreatment and NR3C1 exon 1F methylation, link with deregulated hypothalamus-pituitary-adrenal axis and psychopathology: A systematic review. *Child Abuse & Neglect*, 122, DOI: 10.1016/j.chiabu.2021.105304
157. Walsh, C. P., Bovbjerg, D. H., & Marsland, A. L. (2021). Glucocorticoid resistance and β 2-adrenergic receptor signaling pathways promote peripheral pro-inflammatory conditions associated with chronic psychological stress: A systematic review across species. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 117-135. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.06.013
158. Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C., & Blasco, M. A. (2019). Telomere shortening rate predicts species life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(30), 15122-15127. DOI: 10.1073/pnas.1902452116
59. Woodburn, S. C., Bollinger, J. L., & Wohleb, E. S. (2021). The semantics of microglia activation: Neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 1-16. DOI: 10.1186/s12974-021-02309-6
160. Yang, J., Fernández-Galilea, M., Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Pérez-Chávez, A., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2019). Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients*, 11(4), 872, <https://doi.org/10.3390/nu11040872>
161. Yegorov, Y. E., Poznyak, A. V., Nikiforov, N. G., Sobenin, I. A., & Orekhov, A. N. (2020). The link between chronic stress and accelerated aging. *Biomedicines*, 8(7), 198. doi: 10.3390/biomedicines8070198
162. Yuan, D., Meng, Y., Ai, Z., & Zhou, S. (2024) Research trend of epigenetics and depression: adolescents' research needs to strengthen. *Frontiers in Neuroscience*, 17, doi: 10.3389/fnins.2023.1289019



163. Yuan, M., Yang, B., Rothschild, G., Mann, J. J., Sanford, L. D., Tang, X., ... & Zhang, W. (2023). Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 309. DOI: 10.1038/s41392-023-01519-z
164. Zannas, A. S. (2019). Epigenetics as a key link between psychosocial stress and aging: concepts, evidence, mechanisms. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), 389-396. DOI: 10.31887/DCNS.2019.21.4/azannas
165. Zannas, A. S., & Chrousos, G. P. (2017). Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Molecular psychiatry*, 22(5), 640-646. DOI: 10.1038/mp.2017.35
166. Zannas, A. S., Jia, M., Hafner, K., Baumert, J., Wiechmann, T., Pape, J. C., ... & Binder, E. B. (2019b). Epigenetic upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF- κ B-driven inflammation and cardiovascular risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(23), 11370-11379. DOI: 10.1073/pnas.1816847116
167. Zarse, E. M., Neff, M. R., Yoder, R., Hulvershorn, L., Chambers, J. E., & Chambers, R. A. (2019). The adverse childhood experiences questionnaire: Two decades of research on childhood trauma as a primary cause of adult mental illness, addiction, and medical diseases. *Cogent Medicine*, 6(1), DOI:10.1080/2331205X.2019.1581447
168. Zhang, H., Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2021). Hallmarks of the aging T-cell system. *The FEBS journal*, 288(24), 7123-7142. DOI: 10.1111/febs.15770
169. Zhang, L., Pitcher, L. E., Yousefzadeh, M. J., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., & Zhu, Y. (2022). Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(15), DOI: 10.1172/JCI158450

