

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

*El factor liberador de corticotropina, las urocortinas y sus receptores: sus acciones más allá del estrés, la depresión y la ansiedad*

*más allá del estrés, la depresión y la ansiedad*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# EL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA, LAS UROCORTINAS Y SUS RECEPTORES: SUS ACCIONES MÁS ALLÁ DEL ESTRÉS, LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD

Daphne Esperanza Cruz-Villarreal\* (1), Carlos De Jesus-Quiroz\* (1),  
Richard Hauger (2,3), Jesús Alberto Olivares-Reyes\*\* (1)

(1) Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México. (2) Center of Excellence for Stress and Mental Health, VA Healthcare System, San Diego, CA, USA. (3) Department of Psychiatry, University of California, San Diego, San Diego, CA, USA.

\*Ambos autores contribuyeron de igual forma en el presente manuscrito

\*\*Autor de correspondencia E: [jolivare@cinvestav.mx](mailto:jolivare@cinvestav.mx)

## RESUMEN

El factor liberador de corticotropina (CRF) y las urocortinas (Ucns), constituyen una familia de neuropéptidos con una función crítica en la regulación de la respuesta adaptativa al estrés, al modular la actividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) en el sistema nervioso central (SNC). Las acciones de estos neuropéptidos se inician al unirse a receptores transmembranales denominados CRF tipo 1 (CRF<sub>1</sub>R) y tipo 2 (CRF<sub>2</sub>R), expresados en diferentes regiones del SNC y en tejidos periféricos. Además de regular al eje HPA, el CRF y las Ucns son importantes mediadores de procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los sistemas nervioso central, cardiovascular, gastrointestinal, inmunológico, endocrino y reproductivo. Las alteraciones en las vías de señalización activadas por el CRF y las Ucns, no sólo se relacionan con el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés, como la ansiedad y la depresión, sino también con la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, diversos desórdenes gastrointestinales, trastornos alérgicos e inflamatorios, además de obesidad y síndrome metabólico. En esta revisión se abordarán los mecanismos de acción y regulación del CRF, sus péptidos relacionados y sus receptores, así como su participación en la regulación de las respuestas al estrés y sus acciones en la periferia.

### PALABRAS CLAVE

Eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal;  
receptores para CRF;  
CRF y acciones cardiovasculares;  
CRF y metabolismo;  
CRF e inflamación;  
CRF y COVID-19

## ABSTRACT

The corticotropin-releasing factor (CRF) and urocortins (Ucns) constitute a family of neuropeptides with a central role in the regulation of the adaptive stress response by modulating the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the central nervous system (CNS). Their actions require binding to and activating transmembrane receptors named CRF<sub>1</sub>R and CRF<sub>2</sub>R, expressed in different regions of the CNS and peripheral tissues. In addition to their role in regulating the HPA axis, CRF and Ucns are critical mediators of physiological and pathophysiological processes in several systems, namely CNS, cardiovascular, gastrointestinal, immunological, endocrine, and reproductive. Recent studies have shown that alterations in CRF and Ucns signaling are related to the development of stress-related diseases, such as anxiety and depression, and other types of clinically relevant conditions, such as cardiovascular diseases, arterial hypertension, gastrointestinal and inflammatory disorders, allergic-type disorders, obesity, and metabolic syndrome. This review addresses the mechanisms of action and regulation of CRF, its related peptides, their receptors, and their role in regulating stress responses and actions in the periphery.

## KEYWORDS

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis;  
CRF receptors;  
CRF and cardiovascular actions;  
CRF and metabolism;  
CRF and inflammation;  
CRF and COVID-19

## INTRODUCCIÓN

El estrés es un estado de alteración de la homeostasis del organismo ocasionado por factores que desafían el equilibrio óptimo del organismo, y que pueden ser extrínsecos o intrínsecos, reales o percibidos [1]. Cuando los factores estresantes se presentan de forma aguda (limitados en tiempo y repetición) desencadenan en el organismo cambios neuroendocrinos, autonómicos y conductuales que tienen como objetivo responder con conductas de lucha o huida. La activación del sistema cognitivo emocional permite tomar decisiones en el proceso de afrontamiento del estrés [2]; a la vez, el organismo produce temporalmente catecolaminas y glucocorticoides (GC) para mejorar la movilidad y la capacidad de respuesta al estrés [3]. Por lo tanto, el estrés agudo suele ser benéfico para el organismo [2]. En conjunto, estos mecanismos son conocidos como “respuesta al estrés”, la cual está mediada por una compleja y organizada red de comunicación entre diferentes sistemas del organismo [4]. De esta forma, la respuesta al estrés permite la supervivencia en eventos amenazantes y su regulación es crítica, ya que si los factores estresantes se presentan de manera crónica (sin limitación en tiempo y frecuencia) se originan efectos altamente perjudiciales en funciones como el crecimiento, el metabolismo, la reproducción y la respuesta inmunológica [1, 5]. El estrés crónico está estrechamente

asociado a problemas de salud, y hoy en día se considera que abarca tanto el estrés laboral como el inducido por situaciones adversas poco frecuentes. Sus posibles efectos negativos incluyen insomnio, trastornos gastrointestinales, ansiedad y depresión, así como un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, trastornos mentales y cáncer [2, 3].

### Sistemas de respuesta al estrés

Dos de los sistemas críticos para modular la respuesta al estrés son el sistema simpático suprarrenal (SSR) y eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA). El sistema SSR es responsable de la primera fase de la respuesta al estrés, en la que la liberación de arginina-vasopresina (AVP) por el hipotálamo induce la activación de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC), un núcleo localizado en el tallo cerebral, modulando respuestas inmediatas de lucha o huida por acción de la norepinefrina y la epinefrina. Además, se presenta una rápida adaptación fisiológica, como los estados de alerta y vigilancia, y la evaluación de la situación, lo que permite la toma de decisiones estratégicas para enfrentar los retos de la fase inicial de un evento estresante [5]. El segundo sistema, el eje HPA, interviene en la segunda fase de la respuesta al estrés e implica un mecanismo de secreción hormonal amplificado y de larga duración [1, 5]. La activación del eje HPA conlleva a la producción del factor liberador de corticotropina

(CRF, también conocido como CRH, hormona liberadora de corticotropina) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). El CRF se une a receptores localizados en la glándula pituitaria anterior para inducir la síntesis y posterior secreción al torrente sanguíneo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH estimula la producción de GC (cortisol en humanos y corticosterona en roedores) en las glándulas suprarrenales. El cortisol regula distintos eventos funcionales de la respuesta al estrés, entre ellos la movilización de reservas energéticas, aumento de las capacidades cardiovascular y pulmonar, la inmunosupresión y la disminución de procesos digestivos y reacciones anabólicas. Mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol controla la actividad del eje HPA, al unirse a receptores presentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria e inhibir la liberación de CRF y ACTH.

Sin embargo, la presencia crónica de factores estresantes conduce a un aumento en la síntesis del CRF y de la vasopresina, así como a hipersecreción de GC e hipertrofia suprarrenal. Además, el incremento crónico de GC se encuentra estrechamente relacionado con un aumento en los niveles del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) del CRF en los depósitos de grasa abdominal, lo que conlleva un riesgo elevado de desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas [3]. Se ha reportado también expresión reducida de los receptores a glucocorticoides (GR) en órganos críticos para la retroalimentación negativa, produciendo hiperactividad del eje HPA, asociada al desarrollo de distintas patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el síndrome de Cushing, depresión, anorexia nerviosa, y ansiedad, entre otras [6].

### La familia de péptidos del CRF y sus receptores

El CRF desempeña una función central en la coordinación del eje HPA bajo condiciones basales y de estrés, e integra las respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales a factores estresantes (Fig. 1) [7]. La forma madura y biológicamente activa del CRF es un péptido de 41 aminoácidos (aa), generado por escisión proteolítica de un precursor de 196 aa por acción de las prohormonas convertidas 1 y 2 [8]. El CRF se sintetiza en prácticamente todo el SNC, incluyendo el PVN, el bulbo olfatorio, el tallo cerebral y estructuras límbicas (amígdala e hipocampo) y la corteza cerebral (Tabla 1) [8-10]. Aunque de manera limitada, también se ha demostrado la presencia del CRF en tejidos periféricos animales y humanos, como el tracto gastrointestinal, el corazón, el pulmón, el bazo, los testículos y el tejido adiposo, así como en placenta humana [8, 11].

El CRF es el miembro principal de una familia de neuropéptidos que incluye a las urocortinas 1, 2 y 3 (Ucn1, Ucn2 y Ucn3), con una función esencial en la respuesta de recuperación del estrés [7, 9, 12, 13]. Estos neuropéptidos, de 38 a 41 aa, son codificados por genes distintos, presentan una alta homología en la secuencia de aa [13-15], y se encuentran ampliamente distribuidos en todo el SNC, así como en tejidos periféricos [16]. En este sentido, la Ucn1 se detectó en miocitos cardíacos de rata y en otros tejidos periféricos como los sistemas gastrointestinal e inmune, el timo, el hígado, la glándula suprarrenal, la placenta, la piel y el músculo esquelético. Las Ucn2 y Ucn3 se encuentran altamente expresadas en el colon, el intestino delgado, el músculo, el estómago, las glándulas tiroideas y suprarrenales, el páncreas, el bazo y el corazón (Tabla 1) [15, 17].

Los efectos fisiológicos del CRF y las Ucn se deben a la activación de dos tipos de receptores, acoplados a proteínas G (GPCRs), identificados como receptor a CRF tipo 1 (CRF<sub>1</sub>R) y tipo 2 (CRF<sub>2</sub>R) [8]. Estos dos receptores comparten ≈70 % de homología de la secuencia de aa, pero presentan propiedades farmacológicas diferentes con respecto a los ligandos: el CRF se une al CRF<sub>1</sub>R con mayor afinidad que al CRF<sub>2</sub>R y la Ucn1 muestra una alta afinidad por ambos receptores, aunque es más potente que el CRF en su unión al CRF<sub>2</sub>R. Las Ucn2 y Ucn3 son altamente selectivas para el CRF<sub>2</sub>R y exhiben muy baja afinidad por el CRF<sub>1</sub>R (Tabla 1) [9].

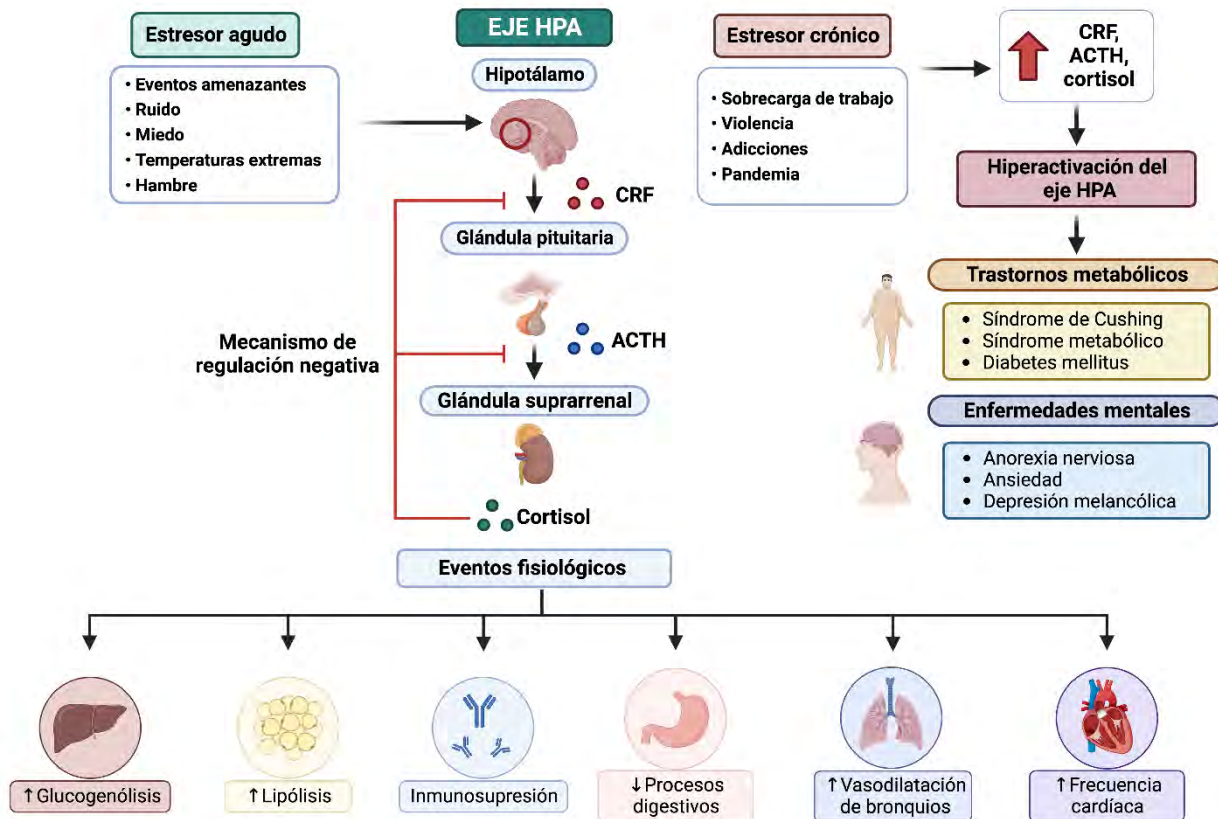
Los CRF<sub>1</sub>R y CRF<sub>2</sub>R se codifican por genes distintos; el gen del CRF<sub>1</sub>R codifica 8 isoformas (CRF<sub>1A-H</sub>), pero sólo la variante CRF<sub>1A</sub>R presenta actividad biológica en humanos [8, 18]. Las otras isoformas pueden unir al ligando, pero no generan respuestas celulares, por lo que se ha propuesto que regulan la biodisponibilidad de los ligandos relacionados con el CRF [8]. Para el CRF<sub>2</sub>R se han descrito tres isoformas funcionales en humanos como resultado del procesamiento (*splicing*) alternativo del mRNA correspondiente: CRF<sub>2α</sub>R (411 aa), CRF<sub>2β</sub>R (438 aa) y CRF<sub>2γ</sub>R (397 aa), y dos isoformas funcionales en roedores (CRF<sub>2α</sub>R y CRF<sub>2β</sub>R) [15].

Con relación a su expresión, en humanos el CRF<sub>1</sub>R se expresa en el SNC y en la glándula pituitaria anterior; de las tres variantes del CRF<sub>2</sub>R, sólo la isoforma CRF<sub>2γ</sub>R se expresa en el cerebro humano, la isoforma CRF<sub>2α</sub>R se expresa en todo el SNC, y la CRF<sub>2β</sub>R se expresa preferentemente en tejidos periféricos, como el corazón, la piel y el músculo esquelético [19]. Sin embargo, la mejor identificación de la distribución de los CRFRs se ha realizado en roedores, en los que la expresión del mRNA del CRF<sub>1</sub>R es abundante en la pituitaria anterior, lo cual



se asocia directamente con la activación del eje HPA. No obstante, este receptor está distribuido prácticamente en todo el cerebro, con niveles elevados en las regiones neocortical, límbica, mesencéfala y troncoencefálica, así como en el cerebelo, mientras que la expresión del mRNA del CRF<sub>2</sub>R (principalmente de la variante CRF<sub>2α</sub>R) está más

restringida, con altas densidades en el bulbo olfatorio, el tabique lateral, el núcleo hipotalámico ventromedial y los núcleos del raquí dorsal [20]. La variante CRF<sub>2β</sub>R de los roedores se expresa principalmente en tejidos periféricos con niveles elevados en el músculo esquelético, el corazón y la piel [9].



**Figura 1. Modulación del eje HPA en el estrés.** La presencia aguda (limitada en el tiempo y frecuencia) de factores estresores induce la producción de CRF en el hipotálamo, el cual se une a receptores expresados en la glándula pituitaria para producir y secretar ACTH, que en el torrente sanguíneo llega a las glándulas suprarrenales donde estimula la producción y secreción del cortisol. Esta hormona regula diversos eventos fisiológicos, como la movilización de reservas energéticas, el aumento de la capacidad cardiovascular y pulmonar, la inmunosupresión y la disminución de procesos digestivos y reacciones anabólicas, para generar la respuesta al estrés y garantizar la supervivencia del organismo. Mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol controla la actividad del eje HPA, al unirse a sus receptores presentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria para inhibir la liberación de CRF y ACTH. La presencia de manera crónica (no limitada en tiempo y frecuencia) de factores estresantes aumenta las concentraciones de CRF, ACTH y cortisol conduciendo a un estado de hiperactividad del eje HPA, el cual se ha relacionado con el desarrollo de patologías metabólicas y psiquiátricas, entre otras. **HPA**, eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; **CRF**, factor liberador de corticotropina; **ACTH**, hormona adrenocorticotrópica. Figura creada con *BioRender.com*.

## Señalización y regulación de los CRF<sub>1</sub>R y CRF<sub>2</sub>R

**a) Vías de señalización.** Diversos estudios han descrito que la mayoría de las funciones de los CRF<sub>1</sub>R y CRF<sub>2</sub>R depende del acople a proteínas G<sub>s</sub> y la activación de la vía de señalización adenilato ciclasa (AC)/cinasa de proteínas A (PKA), que mo-

dula eventos metabólicos, proliferativos y transcripcionales [4, 8]. Sin embargo, también se ha reportado que ambos receptores pueden acoplarse a proteínas G<sub>q</sub>, las cuales activan la vía fosfolipasa C (PLC)/cinasa de proteínas C (PKC), que participa en la transcripción de genes blanco involucrados en modular respuestas fisiológicas del CRF en los sis-

temas nervioso central, cardiovascular y muscular (Fig. 2A) [4, 8].

Los receptores a CRF pueden también señalar mediante la activación de las MAPKs y PI3K/Akt, la síntesis de los segundos mensajeros Ca<sup>2+</sup>, óxido

nítrico (NO), GMPc y prostaglandinas, así como de vías que regulan la apoptosis [14, 21]. Esta diversidad de vías de señalización activadas por los CRFRs muestra la importancia del sistema del CRF/Ucns en una gran variedad de efectos biológicos [21].

Péptido	No. de Aminoácidos	% de Homología con hCRF	Distribución	Receptores			Afinidad por los CRFRs
				hCRF <sub>1</sub> R (K <sub>i</sub> )	hCRF <sub>2α</sub> R (K <sub>i</sub> )	hCRF <sub>2β</sub> R (K <sub>i</sub> )	
CRF (h/r)	41	100	Núcleo paraventricular, bulbo olfatorio, neocorteza, amígdala central, oliva inferior del tronco encefálico <sup>[11, 13]</sup> .	1.5 nM	42 nM	47 nM	CRF <sub>1</sub> R > CRF <sub>2</sub> R
			Placenta, tracto gastrointestinal <sup>[11]</sup> .				
Ucn1	40	44	Núcleo de Edinger-Westphal, oliva superior lateral, núcleo supraóptico, cerebelo, hipotálamo, neocorteza <sup>[11, 13]</sup> .	0.3 nM	0.4 nM	0.4 nM	CRF <sub>1</sub> R ≈ CRF <sub>2</sub> R
			Sistema entérico, mucosa del colon <sup>[11]</sup> .				
Ucn2	38	34	Núcleo paraventricular, núcleo supraóptico, <i>locus coeruleus</i> <sup>[12]</sup> .	3,500 nM	3.6 nM	4.5 nM	CRF <sub>2</sub> R >>> CRF <sub>1</sub> R
			Músculo esquelético, tejido adiposo, piel, cardiomiocito <sup>[11]</sup> .				
Ucn3	38	30	Amígdala medial, núcleo olivar superior, núcleo del lecho de la estría terminal <sup>[12, 13]</sup> .	>10,000 nM	9.1 nM	12.6 nM	CRF <sub>2</sub> R >>>> CRF <sub>1</sub> R
			Células β-pancreáticas <sup>[11]</sup> .				

Expresión en el sistema nervioso central	Expresión en tejidos periféricos
--	----------------------------------

**Tabla 1. Características generales y afinidades de unión de péptidos de la familia del CRF a los CRF<sub>1</sub>R y CRF<sub>2</sub>R de humano.** CRF, factor liberador de corticotropina; hCRF<sub>1</sub>R, receptor para el CRF tipo 1; hCRF<sub>2α</sub>R, receptor para el CRF tipo 2α; hCRF<sub>2β</sub>R, receptor para el CRF tipo 2β; Ucn1, urocortina 1; Ucn2, urocortina 2; Ucn3, urocortina 3; h, humano; r, rata [4, 10].

**b) Mecanismos de regulación de las acciones del CRF.** Las vías de señalización activadas por el CRF y las Ucns se atenúan rápidamente por la fosforilación de los CRF<sub>1/2</sub>Rs en residuos de serina/treonina, localizados en el extremo carboxilo y/o la tercera asa intracelular, por acción de cinasas de los GPCRs (GRKs) y la consiguiente interacción con las proteínas β-arrestinas [4, 22]. La interacción CRF<sub>1/2</sub>Rs/β-arrestinas conduce a la desensibilización de los receptores, mediante el desacoplamiento de la proteína G y la subsiguiente internalización de los receptores en vesículas recubiertas de clatrina (Fig. 2B) [23, 24]. Además, la internalización de los receptores desensibilizados conlleva a su desfosforilación en endosomas por acción de fosfatasas específicas de serina/treonina, y a su reciclamiento a la membrana plasmática. La exposición prolongada a

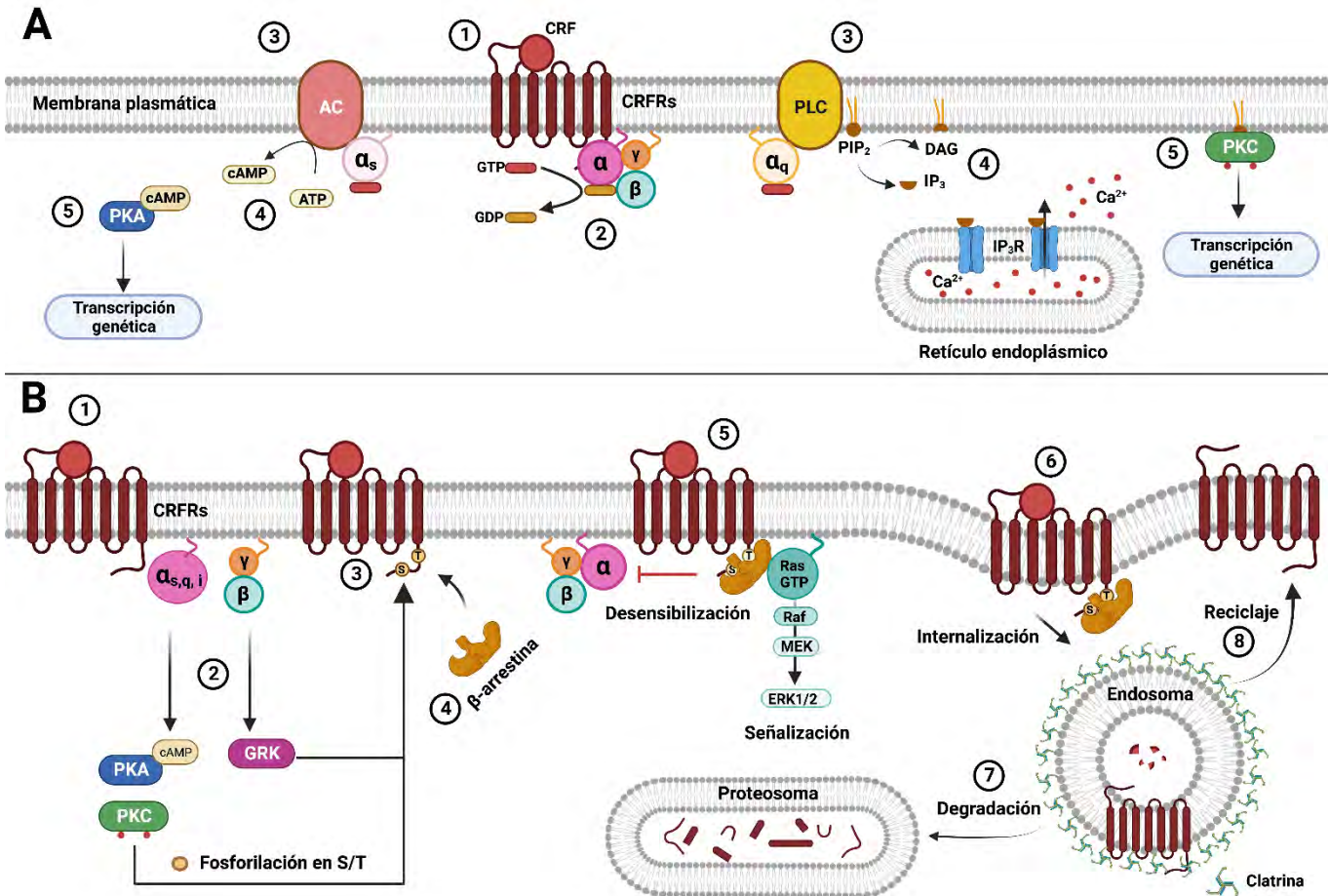
altas concentraciones de CRF/Ucns conduce a la degradación de los receptores por la vía lisosomal, reduciendo el número total de receptores en la superficie de la célula (Fig. 2B) [25, 26].

**Estrés, depresión y ansiedad**

Con base en numerosos estudios básicos y clínicos, se ha establecido que el sistema CRF/CRF<sub>1</sub>R participa de manera crítica en los trastornos más comunes relacionados con el estrés, la ansiedad y la depresión [27]. Se ha propuesto que la hipersecreción de CRF y la desregulación de la transducción de señales del CRF<sub>1</sub>R en el SNC contribuyen de manera importante al estrés, la ansiedad y los trastornos depresivos [24]. Además, existe evidencia de que la liberación central del CRF contribuye de

manera directa a un estado de ansiedad, independientemente de sus efectos en los sistemas pituitario y simpático asociados a la respuesta al estrés [22, 28]. En este contexto, la sobreexpresión central del CRF en roedores conduce a un fenotipo conductual de ansiedad [22, 28], mientras que la eliminación de la expresión del CRF provoca efectos ansiolíticos tanto en la ansiedad basal como en la inducida por

estrés [8, 28]. De manera relevante, los niveles de CRF se encuentran elevados en el SNC de pacientes con enfermedades psiquiátricas relacionadas con el estrés, como el trastorno depresivo mayor y el trastorno de estrés postraumático (PTSD), que en algunos casos se normalizan con tratamiento con antidepresivos [20, 28, 29].



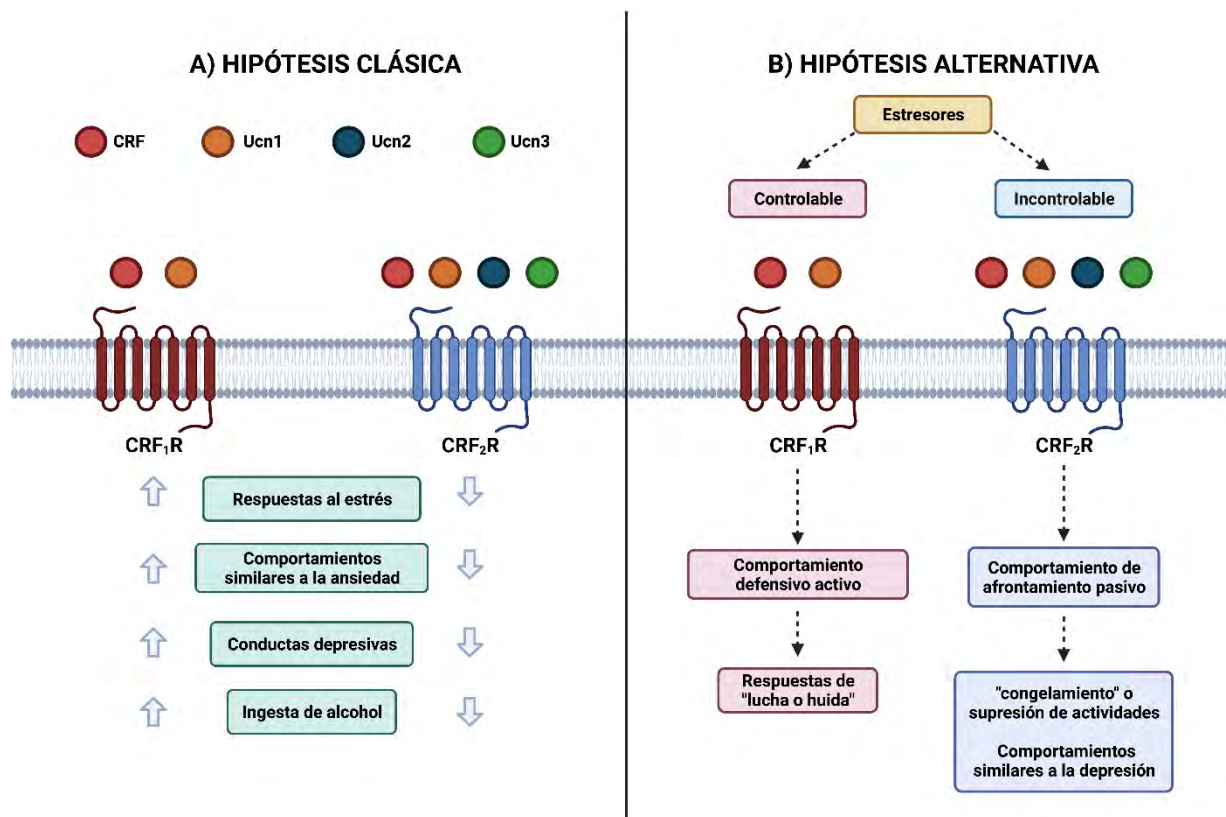
**Figura 2. Mecanismos de señalización y regulación de los CRFRs. A) Vías de señalización.** 1) Una vez activado por un agonista, la conformación adquirida por el receptor favorece 2) el acople de proteínas G heterotrímicas (Gs/Gq), que permite el recambio de GDP por GTP en la subunidad G $\alpha$  para su activación y disociación del dímero G $\beta\gamma$ . Tanto la subunidad G $\alpha$  como el dímero G $\beta\gamma$  libres promueven 3) la activación de proteínas efectoras como la AC y la PLC, responsables de 4) la generación de segundos mensajeros intracelulares, los cuales 5) activan cinasas específicas (PKA, PKC) que fosforilan proteínas blanco, encargadas de mediar distintas respuestas celulares. **B) Mecanismos de regulación.** Los CRFRs experimentan el mecanismo clásico de regulación de los GPCRs. 1) Una vez activado el receptor, se promueve 2) la activación de cinasas (PKA, PKC, GRKs) para la posterior 3) fosforilación del receptor en residuos de serina/treonina, particularmente en la tercera asa intracelular y/o en la región carboxilo-terminal. 4) El receptor fosforilado interacciona con la proteína  $\beta$ -arrestina, la cual promueve 5) la desensibilización de la señal inducida por la proteína G al impedir su acople por impedimento estérico, y 6) la internalización del receptor en compartimentos endosomales, en donde el receptor prosigue a 7) la degradación por la vía proteosómica o 8) es reciclado a la membrana plasmática. AC, adenilato ciclasa; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CRF, factor liberador de corticotropina; CRFRs, receptores del CRF; DAG, diacilglicerol; ERK1/2, cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2; GRKs, cinasas de los receptores acoplados a proteínas G; IP3, inositol trifosfato; IP3R, receptor de IP3; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; S, serina; T, treonina. Figura creada con *BioRender.com*.



De manera general, los efectos ansiogénicos del CRF se han atribuido a la activación del CRF<sub>1</sub>R ya que su inactivación o disminución de su expresión mediante el uso de antagonistas y oligonucleótidos antisentido, respectivamente, previenen el comportamiento de ansiedad inducido por el CRF en roedores [8, 20]; adicionalmente, los ratones *knockout* (KO) del CRF<sub>1</sub>R muestran un comportamiento de reducción de la ansiedad [20, 28]. Estos hallazgos sugieren que la sobreactivación del CRF<sub>1</sub>R se relaciona con psicopatologías asociadas al estrés, lo que ha llevado al desarrollo de antagonistas del CRF<sub>1</sub>R para estrategias terapéuticas de trastornos mentales relacionados con estrés [28].

En contraste con el CRF<sub>1</sub>R, la participación del sistema Ucn/CRF<sub>2</sub>R en la ansiedad y la depresión aún es poco clara y consistente, y se han propuesto dos hipó-

tesis principales para explicar su participación. La más aceptada indica que la activación del CRF<sub>2</sub>R por las Ucn, además de contribuir a la homeostasis funcional y psicológica, contrarresta los efectos iniciales de la respuesta al estrés y los comportamientos similares a la ansiedad y depresión inducidos por la activación del sistema CRF/CRF<sub>1</sub>R (Fig. 3A) [10]. Esta hipótesis se basa principalmente en evidencias obtenidas en ratones KO para el CRF<sub>2</sub>R, que muestran una respuesta a corticosterona aumentada por estrés [28, 30], un fenotipo ansiogénico [28, 30], y una recuperación alterada al estrés [8, 9, 28]. La hipótesis alternativa sugiere que ambos receptores de CRF actúan de manera opuesta en los comportamientos de enfrentamiento al estrés: el CRF<sub>1</sub>R participa en el comportamiento defensivo activo (respuestas de lucha o huida, desencadenadas por el



**Figura 3. Participación de los CRF<sub>1</sub>R y el CRF<sub>2</sub>R en la respuesta al estrés.** **A) Hipótesis clásica.** Plantea que el CRF<sub>1</sub>R está involucrado en el inicio de las respuestas al estrés, y el CRF<sub>2</sub>R en la terminación de éstas, actuando como un "receptor modulador" para amortiguar las acciones del CRF<sub>1</sub>R. En este sentido, se ha propuesto que el CRF<sub>1</sub>R participa en comportamientos similares a la ansiedad, conductas depresivas e ingesta de etanol, mientras que el CRF<sub>2</sub>R media la reducción de estas respuestas. **B) Hipótesis alternativa.** Sugiere que los comportamientos durante el estrés mediados por el CRF<sub>1</sub>R y el CRF<sub>2</sub>R dependen del tipo de estresor que se presente: el CRF<sub>1</sub>R media las respuestas a estresores controlables (es decir que pueden ser evitados o escapar de ellos), induciendo comportamientos defensivos activos como las respuestas de lucha o huida, mientras que el CRF<sub>2</sub>R es responsable de los efectos de estresores incontrolables (estresores ineludibles o que no pueden evitarse), induciendo comportamientos de afrontamiento pasivo como la supresión de actividades o "parálisis" y comportamientos similares a la ansiedad. Figura creada con *BioRender.com*.



estrés controlable o escapable) mientras que el CRF<sub>2</sub>R es responsable del comportamiento de afrontamiento pasivo (respuestas de “congelamiento/parálisis” o supresión de la actividad en curso) y de las respuestas similares a la depresión (como la indefensión aprendida), que se desencadenan por el estrés incontrolable o ineludible (Fig. 3B) [10, 22].

### El CRF y las urocortinas: más allá de la respuesta al estrés

**a) Acciones en el metabolismo.** Diversos estudios sugieren que la expresión del sistema CRF/Ucns en tejidos como el muscular, el pancreático y el adiposo, podría ser importante en la modulación de la homeostasis energética y en la regulación metabólica [9, 31]. Por ejemplo, la deficiencia de Ucn2 en el músculo esquelético de ratones aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la utilización de la glucosa; además, la Ucn2, a través del CRF<sub>2β</sub>R, reduce la fosforilación de Akt y ERK1/2 inducida por insulina en cultivos primarios de células de músculo esquelético de ratón y en miotubos C2C12 [32]. También se ha sugerido la participación del CRF<sub>2</sub>R en la modulación de los efectos de la insulina, pero el mecanismo aún no es claro. En este sentido, la estimulación del CRF<sub>2</sub>R en células de músculo esquelético de ratón atenúa la captación de glucosa y disminuye la fosforilación en residuos de tirosinas del IRS-1 inducida por insulina, efectos que involucran a la PKA y mTOR, lo que en términos generales provoca una respuesta de resistencia a la insulina [33].

Por otra parte, la función de la Ucn3 es todavía controversial; por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa aumentan la secreción de Ucn3, incrementando la secreción de insulina y contribuyendo a largo plazo al desarrollo de resistencia a la insulina [31, 34]. Sin embargo, también se reportó que la Ucn3 está notablemente disminuida en células β-pancreáticas tanto en modelos animales de obesidad y resistencia a la insulina como en pacientes diabéticos [35]. Adicionalmente, se propone que la Ucn3 participa en la liberación de somatostatina para asegurar la reducción oportuna de la secreción de insulina una vez que las concentraciones de glucosa plasmática se normalizan. Estos resultados indican que la Ucn3 es un factor clave para el control glucémico, y que su reducción durante la diabetes podría contribuir a la fisiopatología de esta enfermedad [35].

El CRF y las Ucns, así como sus receptores, se expresan en el tejido adiposo, incluidos los adipocitos blancos viscerales y subcutáneos en los huma-

nos [36]; sin embargo, a la fecha se desconoce su función en este tejido. Estudios recientes han propuesto que el sistema Ucn2-3/CRF<sub>2</sub>R participa en el metabolismo energético y que, bajo condiciones de estrés, como la hipoxia, aumenta significativamente la lipólisis [37]. Por otro lado, el aumento de la actividad de la vía del CRF<sub>2</sub>R, por mecanismos autocrinos, induce la transdiferenciación de los adipocitos blancos a adipocitos beige metabólicamente activos y promueve la diferenciación del tejido adiposo marrón, exhibiendo protección al aumento de peso inducido por una dieta alta en grasa y promoviendo la sensibilidad a la insulina (Fig. 4) [38].

**b) Acciones cardiovasculares.** Las Ucns y sus receptores se encuentran altamente expresados en el sistema cardiovascular, asociados a diferentes funciones como la relajación vascular, el inotropismo positivo y acciones cardioprotectoras [18, 39, 40]. Así, alteraciones en la expresión de estos péptidos y sus receptores se asocian con condiciones patológicas del sistema cardiovascular, como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica e infarto al miocardio [39].

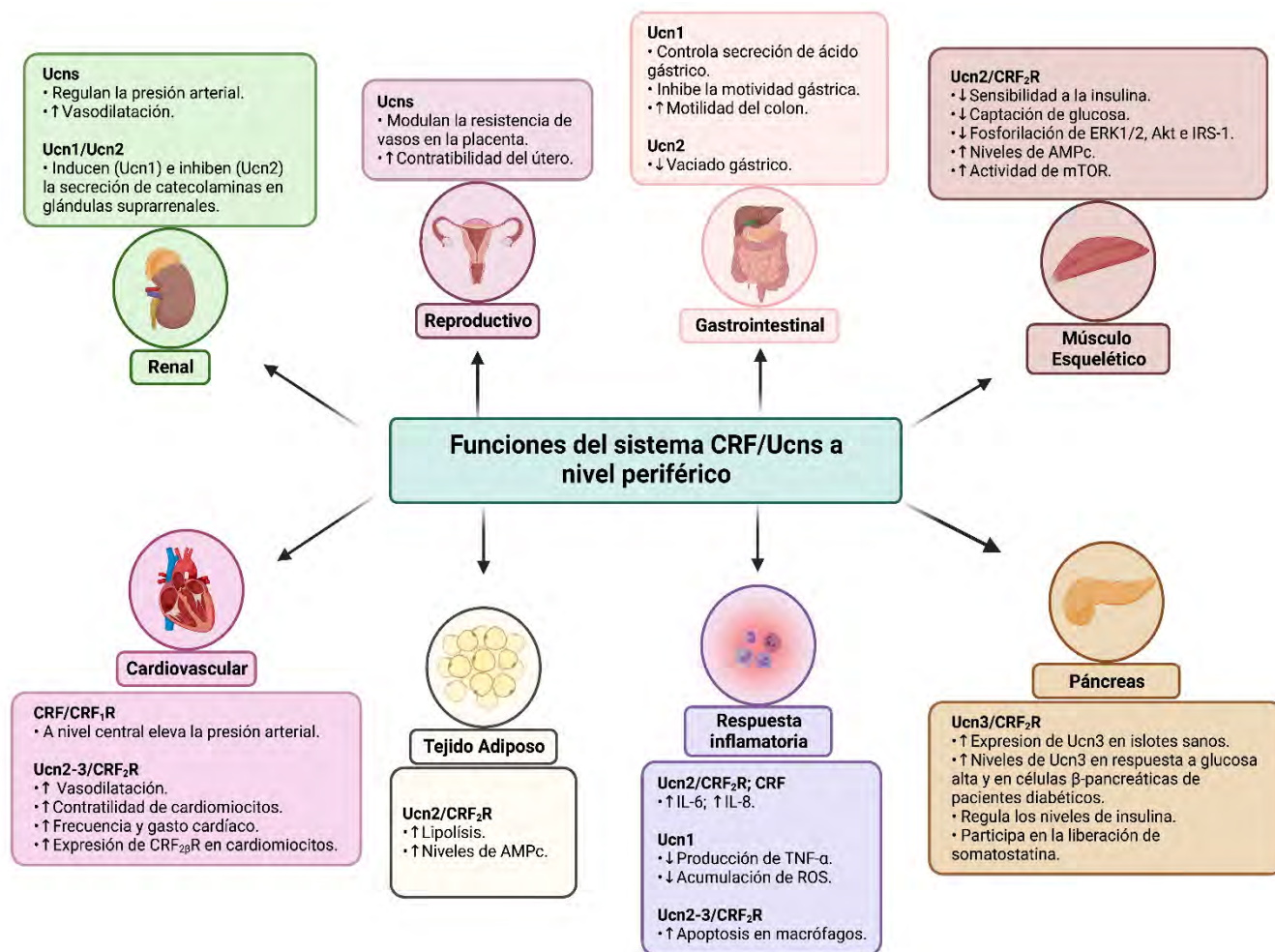
En los vasos sanguíneos, la hiperactividad del eje HPA, que involucra la acción del CRF, se ha asociado con hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares [18]. La administración central del CRF a ratas aumenta la presión arterial media (PAM) por medio del eje HPA, y la antalarmina (un antagonista del CRF<sub>1</sub>R) o el CRF<sub>9-41</sub>-α-helicoidal (un antagonista no selectivo de los receptores de CRF) impiden el incremento de la presión arterial (PA) [18]. Se ha propuesto que la hipertensión inducida por el CRF implica disfunción microvascular y la reducción irreversible del número de nefronas por acción del cortisol. Sin embargo, también se ha mostrado que la administración periférica del CRF disminuye la PAM en ratas, efecto revertido por la administración de CRF<sub>9-41</sub>-α-helicoidal, pero no de antalarmina. Adicionalmente, ratones KO del CRF<sub>2</sub>R mostraron elevación de la PAM basal y de la presión diastólica en comparación con ratones silvestres. Por otra parte, la administración intravenosa de Ucn2 redujo la PAM en ratas, y la astresina 2-B (un antagonista del CRF<sub>2</sub>R) bloqueó este efecto sin modificar la PAM basal. De esta forma, los receptores a CRF ejercen un efecto bifásico en la PA: a nivel central la activación del CRF<sub>1</sub>R eleva la PA; mientras que a nivel periférico, la estimulación del CRF<sub>2</sub>R causa vasodilatación (Fig. 4) [18].

Mediante análisis por PCR cuantitativa, se indicó, por una parte, que el CRF<sub>2</sub>R es uno de los GPCRs más abundantes en los cardiomiocitos de roedores

adultos, mientras por otra, que existe una expresión diferencial de las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  del CRF<sub>2</sub>R en las cámaras de corazón humano, además de que la expresión del CRF<sub>1</sub>R no resultó evidente en este tejido [18, 41]. En ensayos *in vitro*, la administración de las Ucn2 y Ucn3 aumentó significativamente la contractilidad de los cardiomiocitos de manera dependiente de la concentración, involucrando vías de señalización dependientes del segundo mensajero AMPc y de la cinasa de proteínas dependiente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina tipo II, además de inducir efectos arritmogénicos [18]. La administra-

ción de Ucns en diferentes modelos animales aumenta la contractilidad, la frecuencia y el gasto cardíacos. La acción directa de las Ucn2 y Ucn3, los modelos KO del CRF<sub>2</sub>R, y el uso de antagonistas selectivos, como la astresina 2-B, sugieren que los efectos mencionados se deben primariamente a la activación del CRF<sub>2</sub>R (Fig. 4) [18, 42].

También se han investigado las posibles acciones terapéuticas de las Ucns en enfermedades cardiovasculares. Se ha mostrado que la administración de Ucn2 puede reducir el área de infarto y la insuficien-



**Figura 4. Resumen de las funciones del sistema CRF a nivel central y periférico.** El sistema CRF tiene una participación bien caracterizada a nivel central en la que la activación del eje HPA por CRF/CRF<sub>1</sub>R induce mecanismos de respuesta al estrés, y por CRF-Ucns/CRF<sub>2</sub>R mecanismos de recuperación. A nivel periférico, los péptidos y receptores del sistema CRF están implicados en diferentes eventos: en el músculo esquelético Ucn2/CRF<sub>2</sub>R regulan la captación de glucosa al disminuir la activación de elementos presentes en la vía de señalización de la insulina (Akt, ERK1/2, IRS-1), probablemente a través de mTOR; en el páncreas Ucn3/CRF<sub>2</sub>R regulan la secreción de insulina inducida por glucosa, aunque no está claro si participa de manera directa o a través de un mecanismo de retroalimentación negativa dependiente de somatostatina; en el tejido adiposo Ucn2/CRF<sub>2</sub>R favorecen la lipólisis en condiciones de hipoxia; CRF/CRF<sub>1</sub>R participan en la regulación de la presión arterial al inducir vasodilatación, y Ucn2-3/CRF<sub>2</sub>R participan en la modulación de la frecuencia y gasto cardíacos regulando la contractilidad de los cardiomiocitos. Figura creada con *BioRender.com*.

cia cardíaca en modelos de roedores, mientras que en ovinos la Ucn1 evitó un mayor deterioro de la disfunción cardíaca inducida por la estimulación rápida del ventrículo izquierdo. Además, la infusión intravenosa de Ucn2 en corazones normales y con insuficiencia mejoró el gasto cardíaco [43]. Sin embargo, los efectos de la activación a largo plazo del CRF<sub>2</sub>R siguen sin ser claros. Por ejemplo, la infusión continua de Ucn2 resultó en disfunción cardíaca, mientras que los antagonistas del CRF<sub>2</sub>R suprimieron la disfunción cardíaca crónica inducida por sobrecarga de presión, lo que sugiere que a largo plazo la Ucn2 puede tener efectos cardiotóxicos [18, 41].

### c) El CRF y las Ucns en la respuesta inflamatoria.

En relación con la función del CRF y las Ucns en la inflamación, existe evidencia experimental y clínica de la participación de estos péptidos en la regulación de efectos pro y antiinflamatorios [44].

**Acciones proinflamatorias.** El CRF participa indirectamente en la respuesta inmunitaria/inflamatoria del estrés al activar la secreción de GC y catecolaminas por medio del eje HPA. Además, a nivel periférico el sistema CRF participa directamente como un elemento crucial en la modulación endocrina (autocrina/paracrina) de la respuesta inflamatoria [45, 46]. En este sentido, se ha observado la expresión del sistema CRF en tejidos con procesos inflamatorios y en órganos y células del sistema inmune como el timo, el bazo y los linfocitos T [45, 46]; además, se han descrito efectos proinflamatorios de la familia del CRF en varios modelos de inflamación intestinal [47, 48]. La exposición a la toxina A de *Clostridium difficile* o al factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) de células de colon humano HT-29, xenoinjertos humanos y células de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aumenta la expresión del mRNA y de la proteína del CRF<sub>2</sub>R y de la Ucn2, mientras que la estimulación de colonocitos con Ucn2 incrementó la expresión y secreción de la interleucina-8, un poderoso quimioatrayente y activador de neutrófilos en regiones con inflamación [48]. Además, la administración intravenosa de CRF a ratas adrenalectomizadas aumentó la concentración plasmática de interleucina-6, un mediador clave de la respuesta inflamatoria, mientras que en ratas normales se observó el efecto contrario, probablemente por activación del eje HPA y la liberación de GC, con acciones antiinflamatorias (Fig. 4) [49].

**Acciones antiinflamatorias:** En contraste con lo antes mencionado, se ha reportado que las Ucns pueden ejercer efectos antiinflamatorios importantes en el organismo [50]. Por ejemplo, en biopsias

gástricas de pacientes con gastritis inducida por *Helicobacter pylori*, la síntesis de Ucn1 aumenta de manera significativa durante la etapa de erradicación de *H. pylori* con mejora en la respuesta inflamatoria [51]. Además, en un modelo de inflamación sistémica inducida por lipopolisacárido, la Ucn1 suprime la producción de TNF- $\alpha$  de manera independiente del efecto central de la corticosterona [52]. También se evidenció que la activación del CRF<sub>2</sub>R por las Ucn1 y Ucn2 regula la respuesta inflamatoria al promover apoptosis en macrófagos, efecto dependiente de las proteínas proapoptóticas Bad y Bax [53].

La administración de Ucn1 en el corazón de ratas diabéticas suprime, mediante la activación del CRF<sub>2</sub>R, la respuesta inflamatoria asociada a la disfunción del miocardio y la fibrosis cardíaca [54], y elimina la respuesta proinflamatoria inducida en adipocitos maduros [36]. De manera relevante, las células del endotelio vascular humano sintetizan y secretan Ucn1 en respuesta a citocinas inflamatorias, como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , y se ha planteado que esta respuesta disminuye los efectos dañinos del estrés oxidativo ya que la incubación de células HUVEC con Ucn1 suprime la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por Ang II (Fig. 4) [55]. Así, se ha propuesto que, al mediar respuestas antiinflamatorias, las Ucns ejercen efectos cardioprotectores mediante la disminución de ROS y el aumento en la producción de NO [40].

### d) CRF, Ucns, estrés postraumático y COVID-19.

La emergencia sanitaria a nivel mundial por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), ha alcanzado una alta tasa de mortalidad, costando, hasta el mes de abril del 2023, la vida a cerca de 7 millones de personas

(<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>). Además de la sintomatología y las afecciones pulmonares y cardiovasculares reportadas en pacientes con COVID-19, se ha reportado que la enfermedad puede desregular al eje HPA, desarrollando una serie compleja de respuestas y desórdenes asociados al estrés que podrían condicionar el desarrollo de enfermedades mentales [56]. En este sentido, la información actual proviene de la infección provocada por la variante SARS-CoV, reportada en el año 2003 por la Organización Mundial de la Salud, identificándose entre los órganos afectados las glándulas pituitaria y suprarrenal, importantes componentes del eje HPA [57]. Asimismo, los virus han desarrollado estrategias de evasión del sistema inmune del hospedero para garantizar su replicación dentro del organismo. Una



de las principales estrategias de inmuno-evasión empleada por el SARS-CoV implica un mecanismo conocido como mimetismo molecular, que involucra secuencias de aminoácidos en proteínas inmunogénicas virales, como las proteínas *spike* (S) y de la envoltura (E), las cuales presentan una alta homología con secuencias de proteínas del huésped, en particular con la ACTH. Cuando el huésped produce anticuerpos contra los antígenos virales (proteínas S y E), estos anticuerpos también pueden reconocer y unirse a la ACTH del huésped, limitando la actividad del eje HPA al disminuir la producción y secreción de cortisol (hipocortisolismo) y, en general, de GC, conduciendo a insuficiencia suprarrenal [56, 58]. El hipocortisolismo se ha asociado a la persistencia de síntomas observados en pacientes post-SARS o con COVID crónico, como la apatía, el letargo, el síndrome de fatiga crónica, debilidad, fibromialgia, y anorexia [59, 60]. A pesar de lo anterior, se ha sugerido que los corticosteroides reducen los signos clínicos de los pacientes infectados con coronavirus y con insuficiencia suprarrenal, lo que conlleva a disminuir la hiperreactividad del sistema inmune [61]; sin embargo, aún existe controversia sobre su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19 ya que varios estudios indican que el tratamiento con corticosteroides puede ser perjudicial [62].

La infección viral de células humanas por SARS-CoV o SARS-CoV-2 depende de la unión de la glicoproteína viral S a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que el virus utiliza como receptor de entrada. Diferentes estudios han mostrado que la ACE2 tiene efectos en la respuesta al estrés y la ansiedad. Por ejemplo, la sobreexpresión de la ACE2 disminuye conductas sugerentes de ansiedad en ratones macho, quienes muestran concentraciones plasmáticas reducidas de corticosterona y menor expresión hipofisaria de proopiomelanocortina (POMC, proteína precursora de la hormona estimulante de los melanocitos, MSH, de la ACTH y de la  $\beta$ -endorfina) [63, 64]. Adicionalmente, se observó un efecto similar cuando la ACE2 se sobreexpresó en el PVN, suprimiendo la síntesis del CRF, atenuando la actividad del eje HPA, y alterando la respuesta al estrés [65]. Por otra parte, mediante la generación de ratones transgénicos para expresar la ACE2 humana, se encontró que el bulbo olfatorio se convierte en un órgano blanco importante para la infección por SARS, conduciendo a la diseminación del virus de manera transneuronal [56, 66].

Se ha confirmado que el SARS-CoV-2 puede cruzar la barrera hematoencefálica (BH) e infectar neuronas y células gliales que expresan ACE2, lo que

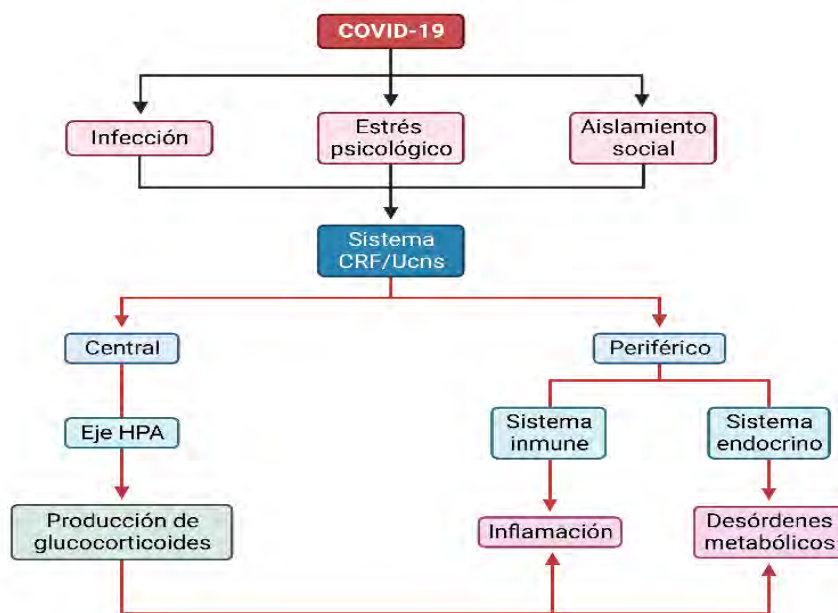
provoca neuroinflamación y neuropatogénesis en diferentes regiones del cerebro, incluidos el hipotálamo y la pituitaria, por lo que el eje HPA se considera un blanco directo de la infección por coronavirus [56, 58]. Lo anterior está además relacionado con el hipocortisolismo detectado en sobrevivientes de la infección viral por SARS-CoV-2 [58, 67]. De esta forma, la liberación de GC por las glándulas suprarrenales se ve severamente comprometida, así como la retroalimentación negativa dada por los GC sobre las células inmunitarias para suprimir la síntesis y liberación de citocinas, por lo que el huésped pierde protección ante los efectos perjudiciales de una respuesta inmunitaria hiperactiva (como daño tisular, autoinmunidad o choque séptico) aunado a la disminución de los niveles de ACTH provocada por una respuesta autoinmune [56].

La pandemia también ha tenido un impacto negativo en la sociedad a nivel psicológico. El estrés psicológico induce la activación del eje HPA que, dependiendo de la duración, la intensidad y la capacidad de recuperación fisiológica del eje, tiene como consecuencias la ansiedad, el PTSD, depresión y alteraciones de la respuesta inmune [56, 68]. El PTSD es el resultado de la exposición a un evento traumático, y se caracteriza por un trastorno de ansiedad crónico, que implica varios sistemas de neurotransmisión como el noradrenérgico, serotoninérgico, cannabinoide, opioide y el eje HPA [69]. El PTSD también puede ser consecuencia del hipocortisolismo detectado en pacientes post-SARS o con COVID crónico o extendido, ya que niveles plasmáticos bajos de cortisol son un rasgo característico del PTSD [56, 67].

Sin duda, la infección por SARS-CoV-2 es altamente estresora y ha afectado de manera significativa la salud física y mental de los pacientes a través de la desregulación de la respuesta al estrés, impactando directamente en la homeostasis endocrina del organismo. Alteraciones en las respuestas inmune, metabólica y mental, son atribuidas a desórdenes en el sistema CRF y el eje HPA (Fig. 5). Estos sistemas son los principales reguladores de la homeostasis cuando ésta se ve amenazada o alterada, por lo que adquiere relevancia continuar el estudio del sistema CRF y el eje HPA para profundizar su comprensión y desarrollar nuevos tratamientos dirigidos a este sistema neuroendocrino.

## CONCLUSIONES

Esta revisión aborda la función crítica del sistema CRF en el SNC y en tejidos periféricos como mediador clave de las respuestas al estrés. El estudio del sistema CRF ha adquirido un interés creciente debido a su participación en una amplia gama de eventos metabólicos, proinflamatorios, antiinflamatorios y




**Figura 5. Relación entre la regulación central y periférica del sistema CRF en las implicaciones derivadas del COVID-19.** Los factores estresantes, como la infección por SARS-CoV-2, y los problemas mentales provenientes de la pandemia por COVID-19, afectan el sistema CRF provocando desórdenes metabólicos e inflamatorios por alteración de la concentración plasmática de corticosteroides, consecuencia de la desregulación del eje HPA. A nivel autocrino/paracrino, el sistema del CRF podría tener efectos reguladores en las alteraciones inflamatorias y desórdenes metabólicos. Figura creada con BioRender.com

conductuales. La amplia diversidad de respuestas moduladas por el CRF y las Ucns sugiere la existencia de numerosos mecanismos reguladores activados a diferentes niveles en el organismo, muchos de los cuales aún no se conocen en su totalidad.

Gran parte de la comprensión de las acciones del CRF y las Ucns se debe a estudios con animales modificados genéticamente para eliminar estos péptidos o sus receptores, y antagonistas de los CRF<sub>1</sub>R/CRF<sub>2</sub>R. Sin embargo, aún no se conocen totalmente las respuestas autocrinas y paracrinas de las Ucns a nivel molecular, por lo que son necesarios modelos fisiológicos que proporcionen más información sobre la función de estos sistemas en el organismo.

Un ejemplo destacado de un área de investigación en evolución es el impacto de las secuelas del COVID-19, en donde es necesario determinar si los niveles de cortisol se ven afectados en pacientes que han experimentado esta enfermedad. Existe evidencia de que en individuos expuestos a estrés severo o que padecen trastornos relacionados con el estrés (inducido por agentes etiológicos), la secreción de cortisol puede estar disminuida en lugar de aumentada a largo plazo, a causa de alteraciones en los mecanismos reguladores del eje HPA.

Finalmente, las investigaciones futuras del sistema CRF/Ucns se deben enfocar en conocer cómo se modulan las respuestas autocrinas y paracrinas en

tejidos periféricos en condiciones fisiológicas, y contrastarse bajo condiciones patológicas. Uno de los campos clave de estudio son las alteraciones metabólicas, en donde es necesario conocer las implicaciones del CRF/Ucns particularmente a nivel cardiovascular en condiciones del síndrome metabólico. Por otra parte, se han iniciado estudios para determinar la posible participación de las Ucns y los CRF<sub>2</sub>Rs, en particular la variante 2β, en la fisiopatología del cáncer bajo condiciones de estrés crónico, lo cual podría vincularse con el estudio de la función del estrés en el desarrollo del cáncer. 

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Cinvestav, por el apoyo recibido (JAO-R) y al CONAHCyT por las becas otorgadas (DEC-V, CVU:1002080 y CDJ-Q, CVU:1002001) y por el apoyo al proyecto No. 167673 (aJAO-R). También dan las gracias al Dr. José Antonio Gilberto Arias Montaña por la revisión crítica y sugerencias para la mejora del texto.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(7):374-381.
2. Dai S, Mo Y, Wang Y, Xiang B, Liao Q, Zhou M, et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol*. 2020; 10.
3. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100(20):11696-11701.
4. Olivares-Reyes AJ, Hauger RL. Señalización y Estrés: Mecanismos de Acción y Regulación del Factor Liberador de Corticotropina. 2012. En: 7° Congreso de Biología Oral. México, D. F.: Buena Onda; [11-21].
5. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12.
6. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
7. Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature*. 1983; 305(5932):325-327.
8. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiol Rev*. 2018; 98(4):2225-2286.
9. Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors-Mediators of the Central Stress Response. *Curr Mol Pharmacol*. 2018; 11(1):4-31.
10. Hauger R, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg F. Corticotropin Releasing Factor (CRF) Receptor Signaling in the Central Nervous System: New Molecular Targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006; 5(4):453-479.
11. Stengel A, Taché YF. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med*. 2010; 235:1168 - 1178.
12. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(4):383-395.
13. Vuppaladhiam L, Ehsan C, Akkati M, Bhargava A. Corticotropin-Releasing Factor Family: A Stress Hormone-Receptor System's Emerging Role in Mediating Sex-Specific Signaling. *Cells*. 2020; 9(4):839.
14. Halmos G, Dobos N, Juhasz E, Szabo Z, Schally AV. Hypothalamic Releasing Hormones. In: Litwack G, editor. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*: Academic Press; 2020. p. 43-68.
15. Squillacioti C, Pelagalli A, Liguori G, Mirabella N. Urocortins in the mammalian endocrine system. *Acta Vet Scand*. 2019; 61(1):46.
16. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin. *Peptides*. 2004; 25(10):1745-1749.
17. Calderón-Sánchez EM, Falcón D, Martín-Bórnez M, Ordoñez A, Smani T. Urocortin Role in Ischemia Cardioprotection and the Adverse Cardiac Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12115.
18. Takefuji M, Murohara T. Corticotropin-Releasing Hormone Family and Their Receptors in the Cardiovascular System. *Circ J*. 2019; 83(2):261-266.
19. Balogh B, Vecsernyés M, Stayer-Harci A, Berta G, Tarjányi O, Sétáló G. Urocortin stimulates the ERK1/2 signaling pathway and the proliferation of HeLa cells via CRF receptor 1. *FEBS Open Bio*. 2023.
20. Henckens MJAG, Deussing JM, Chen A. Chapter 16 - The role of the CRF-urocortin system in stress resilience. In: Chen A, editor. *Stress Resilience*: Academic Press; 2020. p. 233-256.
21. Vasconcelos M, Stein DJ, Gallas-Lopes M, Landau L, De Almeida RMM. Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience. *Trends Psychiatry Psychother*. 2020; 42(2):195-206.
22. Hauger RL, Risbrough V, Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM. Role of CRF Receptor Signaling in Stress Vulnerability, Anxiety,



- and Depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179(1):120-143.
23. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Braun S, Hernandez-Aranda J, Hudson CC, Gutknecht E, et al. Desensitization of human CRF2(a) receptor signaling governed by agonist potency and  $\beta$ arrestin2 recruitment. *Regul Pept.* 2013; 186:62-76.
24. Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Hudson CC, Flores-Vega F, Dautzenberg FM, Hauger RL. Carboxyl-terminal and intracellular loop sites for CRF1 receptor phosphorylation and  $\beta$ -arrestin-2 recruitment: a mechanism regulating stress and anxiety responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293(1):R209-R222.
25. Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G Protein-Coupled Receptor Kinases and Arrestins During Receptor Desensitization. *Mol Pharmacol.* 2003; 63(1):9-18.
26. Moore CAC, Milano SK, Benovic JL. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *Annu Rev Physiol.* 2007; 69:451-482.
27. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(6):574-588.
28. Henckens MJ, Deussing JM, Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17(10):636-651.
29. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM, Lohr JB, Braun S, Oakley RH. Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. *Neuropharmacology.* 2012; 62(2):705-714.
30. Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, et al. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature Genetics.* 2000; 24(4):410-414.
31. Kuperman Y, Chen A. Urocortins: emerging metabolic and energy homeostasis perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19(4):122-129.
32. Chen A, Brar B, Choi CS, Rouso D, Vaughan J, Kuperman Y, et al. Urocortin 2 modulates glucose utilization and insulin sensitivity in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103(44):16580-16585.
33. Chao H, Li H, Grande R, Lira V, Yan Z, Harris TE, et al. Involvement of mTOR in Type 2 CRF Receptor Inhibition of Insulin Signaling in Muscle Cells. *Molecular Endocrinology.* 2015; 29(6):831-841.
34. Li C, Chen P, Vaughan J, Lee KF, Vale W. Urocortin 3 regulates glucose-stimulated insulin secretion and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci.* 2007; 104(10):4206-4211.
35. Van Der Meulen T, Donaldson CJ, Cáceres E, Hunter AE, Cowing-Zitron C, Pound LD, et al. Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nat Med.* 2015; 21(7):769-776.
36. Dermitzaki E, Liapakis G, Androulidaki A, Venihaki M, Melissas J, Tsatsanis C, et al. Corticotrophin-Releasing Factor (CRF) and the Urocortins Are Potent Regulators of the Inflammatory Phenotype of Human and Mouse White Adipocytes and the Differentiation of Mouse 3T3L1 Pre-Adipocytes. *PLoS ONE.* 2014; 9(5):e97060.
37. Xiong Y, Qu Z, Chen N, Gong H, Song M, Chen X, et al. The local corticotropin-releasing hormone receptor 2 signalling pathway partly mediates hypoxia-induced increases in lipolysis via the cAMP-protein kinase A signalling pathway in white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 392(1-2):106-114.
38. Lu B, Diz-Chaves Y, Markovic D, Contarino A, Penicaud L, Fanelli F, et al. The corticotrophin-releasing factor/urocortin system regulates white fat browning in mice through paracrine mechanisms. *Int J Obes.* 2015; 39(3):408-417.
39. Diaz I, Smani T. New insights into the mechanisms underlying vascular and cardiac effects of urocortin. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11(4):457-464.
40. Popov SV, Prokudina ES, Mukhomedzyanov AV, Naryzhnaya NV, Ma H, Zurmanova JM, et al. Cardioprotective and Vasoprotective Effects of Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortins: Receptors and Signaling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021; 26(6):575-584.
41. Tsuda T, Takefuji M, Wettschureck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, et al. Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction. *J Exp Med.* 2017; 214(7):1877-1888.
42. Monteiro-Pinto C, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Cardiovascular Effects of Urocortin-2: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019; 33(5):599-613.

43. Chatzaki E, Kefala N, Drosos I, Lalidou F, Baritaki S. Do urocortins have a role in treating cardiovascular disease? *Drug Discovery Today*. 2019; 24(1):279-284.
44. Gravanis A, Margioris AN. The corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2005; 12(13):1503-1512.
45. Vecsernyés M, Kovács KJ, Tóth BE, Welke L, Nagy GM. New Aspects of the Immunoregulation by the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis. *Adv Neuroimmune Biol*. 2012; 3:287-295.
46. Nezi M, Mastorakos G, Mouslech Z. Corticotropin Releasing Hormone And The Immune/Inflammatory Response: MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2015 2000.
47. Im E. Multi-facets of Corticotropin-releasing Factor in Modulating Inflammation and Angiogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21(1):025-032.
48. Moss AC, Anton P, Savidge T, Newman P, Cheifetz AS, Gay J, et al. Urocortin II mediates pro-inflammatory effects in human colonocytes via corticotropin-releasing hormone receptor 2. *Gut*. 2007; 56(9):1210-1217.
49. Baigent SM. Peripheral corticotropin-releasing hormone and urocortin in the control of the immune response. *Peptides*. 2001; 22(5):809-820.
50. Gonzalez-Rey E, Delgado M. Anti-inflammatory neuropeptide receptors: new therapeutic targets for immune disorders? *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28(9):482-491.
51. Chatzaki E, Charalampopoulos I, Leontidis C, Mouzas IA, Tzardi M, Tsatsanis C, et al. Urocortin in Human Gastric Mucosa: Relationship to Inflammatory Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(1):478-483.
52. Agnello D, Bertini R, Sacco S, Meazza C, Villa P, Ghezzi P. Corticosteroid-independent inhibition of tumor necrosis factor production by the neuropeptide urocortin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998; 275(5):E757-E762.
53. Tsatsanis C, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Spiess J, Gravanis A, et al. Urocortin 1 and Urocortin 2 induce macrophage apoptosis via CRFR2. *FEBS Lett*. 2005; 579(20):4259-4264.
54. Liu X, Liu C, Li J, Zhang X, Song F, Xu J. Urocortin attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats via the Akt/GSK-3beta signaling pathway. *Endocr Res*. 2016; 41(2):148-157.
55. Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, et al. Endothelial Urocortin Has Potent Antioxidative Properties and Is Upregulated by Inflammatory Cytokines and Pitavastatin. *J Vasc Res*. 2006; 43(2):131-138.
56. Steenblock C, Todorov V, Kanczkowski W, Eisenhofer G, Schedl A, Wong M-L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(8):1611-1617.
57. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004; 203(2):622-630.
58. Bellastella G, Cirillo P, Carbone C, Scappaticcio L, Maio A, Botta G, et al. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines*. 2022; 10(11):2855.
59. Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV. *Postgrad Med J*. 2020; 96(1137):412-416.
60. Yavropoulou MP, Tsokos GC, Chrousos GP, Sfikakis PP. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. *Clin Immunol*. 2022; 245:109133.
61. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, et al. High-Dose Pulse Versus Nonpulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(12):1449-1456.
62. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med*. 2006; 3(9):e343.
63. De Kloet AD, Cahill KM, Scott KA, Krause EG. Overexpression of angiotensin converting enzyme 2 reduces anxiety-like behavior in female mice. *Physiol Behav*. 2020; 224:113002.
64. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochem Res*. 2019; 44(6):1323-1329.
65. Wang LA, De Kloet AD, Smeltzer MD, Cahill KM, Hiller H, Bruce EB, et al. Coupling corticotropin-releasing-hormone and angiotensin

- converting enzyme 2 dampens stress responsiveness in male mice. *Neuropharmacology*. 2018; 133:85-93.
66. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol*. 2008; 82(15):7264-7275.
67. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol*. 2005; 63(2):197-202.
68. Rajkumar RP. Harnessing the Neurobiology of Resilience to Protect the Mental Well-Being of Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol*. 2021; 12(745):1-15.
69. Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A. Recent Progress in Understanding the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *CNS Drugs*. 2013; 27(3):221-232.