



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Jorge Teixeira Lage
Neurobiologia da Depressão

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Jorge Teixeira Lage
Neurobiologia da Depressão

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho

Prof. Doutora Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes

Revista: Acta Médica Portuguesa

Abril, 2010

FMUP

Nome: JORGE TEIXEIRA LAGE

Endereço electrónico: jorgetl@gmail.com

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO

Nome completo do Orientador:

RUI MANUEL BENTO DE ALMEIDA COELHO

Nome completo do Co-Orientador:

LIA PAULA NOGUEIRA SOUSA FERNANDES

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

PSIQUIATRIA

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (cortar o que não interessar) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2010

Assinatura: Jorge Lage

Eu, JORGE TEIXEIRA LAGE, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801049, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2016

Assinatura: _____

Jorge Lage

Neurobiologia da Depressão

Neurobiology of Depression

Jorge Teixeira Lage

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Rua Passos Manuel, n.º 236 2D.

4000-382 Porto

Resumo

A neurobiologia da depressão conheceu, nesta última década, avanços sem precedentes, que vão desde alterações macroscópicas até ao nível molecular. O objectivo central deste artigo de revisão literária é explicá-los de forma organizada e resumida, propondo-se adicionalmente expor o actual “estado da arte” dos mecanismos antidepressivos e da investigação básica na etiologia da depressão.

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados entre 2000 e 2009, utilizando a base de dados MEDLINE. As palavras-chave usadas foram *depression* e *neurobiology*, ambos termos MeSH. Manualmente, pesquisou-se também por referências cruzadas, e ainda se procedeu à consulta do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* e do UpToDate®.

Macroscopicamente, são encontradas alterações nas diversas regiões encefálicas que poderão mediar a expressão da doença: o córtex pré-frontal, a amígdala, o córtex anterior do cíngulo e o hipocampo, entre outros, apresentam alterações volumétricas e de actividade. O hipocampo apresenta também alterações segmentares ou da sua forma, indiciando um papel especial na fisiopatologia da depressão. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal encontra-se hiperactivo em cerca de metade dos doentes; a alteração associada será uma resistência do receptor glicocorticóide, e pensa-se que a etiopatogenia da depressão pode ser diferente consoante esteja ou não presente o *stress*. Sabe-se também da correlação entre citocinas inflamatórias e humor depressivo, e novos dados indicam que a imunidade celular poderá ser manipulada no sentido de prevenir os efeitos deletérios do *stress*. A hipótese monoaminérgica é ainda hoje a base dos tratamentos recomendados. Contudo, o foco da investigação está agora não tanto nos níveis de monoaminas, mas nas alterações pós-sinápticas que estas podem desencadear. O atraso do efeito clínico dos antidepressivos poderá ser explicado pelo tempo que a neurogénese demora a ocorrer. A hipótese da neuroplasticidade, tendo emergido com grande aceitação, não está ainda formulada de maneira a explicar a maioria das alterações que ocorrem neste distúrbio.

Uma melhor compreensão da etiopatogenia da depressão poderá permitir mais avanços não só na terapêutica, mas também no diagnóstico e na prevenção da perturbação depressiva major.

Palavras-chave: depressão major, neurobiologia, *stress*, serotonina, noradrenalina, BDNF, genética.

Abstract

The neurobiology of depression has undergone, in the last decade, overwhelming progresses, from macroscopic alterations to the molecular level. The main goal of this review is to explain them in a resumed and organized fashion, proposing to depict, additionally, the most recent upgrades in the fields of antidepressor mechanisms and the basic investigation concerning depression's aetiology.

It has been effectuated a bibliographic research of articles published between 2000 and 2009, using the data base MEDLINE. The keywords used were “depression” and “neurobiology”, both MeSH terms. It was done, as well, a manual research of new articles using cross-references and was also consulted the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, and UpToDate®.

Macroscopically, one can found alterations in the various encephalic regions that are able to mediate the expression of the disease: the pre-frontal cortex, the amygdalae, the anterior cingulate cortex and the hippocampus, amongst others, show volumetric and activity alterations. The hippocampus also shows segmental or shape anomalies, suggesting a special paper in the physiopathology of depression. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is hyperactive in about half of the patients; the resistance of the glucocorticoid receptor seems to be the associated irregularity, and is currently thought that the etiopathogeny of depression can be different according to the levels of stress present in the patient's environment. It is also known the correlation between inflammatory cytokines and the depressive mood, and new data propose that cellular immunity can be manipulated in an attempt to prevent the deleterious effects of stress. The monoaminergic hypothesis is still today the basis of the recommended treatments. Nevertheless, the core of investigation nowadays is not so much related to the levels of monoamines themselves but in the post-synaptic alterations they can set off. The neuroplasticity hypothesis, although is rising with a great acceptance, isn't yet formulated in a way that can explain the majority of alterations seen in this disease.

A better acquaintance of the etiopathogeny of depression might allow more advances not only in the therapeutic armamentarium but also in diagnosis and prevention of a major depressive disorder.

Key-words: major depression, neurobiology, stress, serotonin, norepinefrine, BDNF, genetics.

Abreviaturas

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone*

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*

cAMP – *Cyclic adenosine monophosphate*

COMT – *Catecol-O-metiltransferase*

CRE – *cAMP response element*

CREB – *cAMP response element-binding*

CRH – *Corticotropin-releasing hormone*

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*

DM – *Depressão Major*

ELS – *Early life stress*

GABA – *Gamma-aminobutyric acid*

HPA – *Hypothalamic-pituitary-adrenal*

MAO – *Monoaminoxidase*

NA – *Noradrenalina*

NMDA – *N-methyl-D-aspartic acid*

PFC – *Prefrontal cortex*

SNA – *Sistema Nervoso Autônomo*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

5-HT – *5-hidroxitriptamina*

Índice

Introdução.....	6
Métodos	7
Circuitos neuronais da depressão: uma visão morfofuncional	8
O stress e o ambiente extracelular: modulações neuroendócrina e imunológica do humor	10
Os neurotransmissores e neuromoduladores	13
A teoria da neuroplasticidade e alterações intracelulares.....	16
Interacção genético-ambiental.....	18
Conclusão	20
Agradecimentos.....	21
Referências bibliográficas	22

Introdução

A depressão é uma das perturbações mentais mais comuns e constitui actualmente um problema de saúde pública, tendo uma prevalência de 2-3% nos homens e de 5-9% nas mulheres (1), sendo que o risco ao longo da vida para um episódio depressivo major é *grosso modo* o dobro da prevalência citada. (2) Está associada ao aumento da morbilidade e mortalidade (3), através não só da via do suicídio, mas também pela possibilidade de aumentar o risco ou piorar o prognóstico de outras doenças crónicas ditas “orgânicas”, sendo disso a doença coronária e a diabetes *mellitus* de tipo 2 exemplos já bem estabelecidos. (4) Apesar da maioria dos episódios depressivos major entrar, com ou sem tratamento, em remissão completa, (2) vários estudos demonstram que a recorrência é mais regra que excepção, sendo isso bem evidente nos resultados do STAR*D *Project*, no qual, dos 1500 pacientes com perturbação depressiva major (DM), 74% foram acometidos por mais de um episódio sintomático. (5)

A depressão – a sua semiologia – é conhecida e descrita desde há muito tempo, (6) estando já patente, embora sob a forma de um paradigma menos específico e mais filosófico, na Teoria Humoral Hipocrática: a bÍlis negra, fria e seca, tradução literal do termo grego melancolia. Desde a década de 60 que a depressão tem sido diagnosticada como perturbação depressiva major, isto em oposição aos casos mais ligeiros que não preenchem um número suficiente de critérios. (6) E é a esta síndrome que se refere, neste texto e noutros em geral, quando se usa o termo “depressão”. Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV), estamos perante um episódio depressivo major (que define uma perturbação depressiva major na ausência de episódios de elação do humor e de perturbações psicóticas de base) quando se nos apresenta um doente que está há mais de duas semanas com humor depressivo e/ou perda de interesse ou prazer, bem como pelo menos mais quatro – três, caso tenha ambos os sintomas referidos – sinais ou sintomas dentro dos seguintes: perda de peso ou aumento do apetite; insónia ou hipersónia; lentificação ou agitação psicomotoras; fadiga ou perda de energia; sentimento de desvalorização ou culpa desproporcional; indecisão ou perda de concentração ou da capacidade de pensamento; ideação ou tentativas de suicídio, ou pensamentos recorrentes acerca da morte. Este conjunto de sintomas tem de estar presentes quase todos os dias e causar mal-estar ou incapacidade funcional significativos, tendo-se também que excluir como etiologias um fármaco ou uma doença do foro “médico”.

No âmbito da investigação básica em depressão, apresentam-se dificuldades várias. A maioria dos sintomas não são facilmente medidos ou validados em animais de laboratório e os

animais escolhidos são, em geral, previamente saudáveis e podem não apresentar *a priori* qualquer predisposição para esta perturbação (6), fenotípica ou genética. Além disso, observar alterações patológicas ao nível do encéfalo resulta mais difícil do que para qualquer outro órgão. (4) Há vários modelos laboratoriais, alguns que predizem bem a eficácia de um (novo) antidepressor, sendo exemplo particular disso o teste de natação forçada. Contudo, estes modelos apoiam-se quase só em dois princípios, o da eficácia de um antidepressor conhecido e nas respostas ao *stress* (6), mas apesar disto permitiram a formulação de hipóteses sobre a neurobiologia da depressão e os mecanismos antidepressivos, que são complementadas por dados oriundos de estudos *post mortem*, neuroimagem, estudos de caso-controlo e outros, para que a sua interpretação e generalização ao Homem possa ser feita com a devida segurança.

A neurobiologia tem por objecto de estudo a base neuronal – quer vista sob a forma de redes neuronais quer sob a forma de alterações intracelulares – do comportamento e da experiência. Neste sentido, a neurobiologia da depressão conheceu, nesta última década, avanços sem precedentes (3), que vão desde alterações macroscópicas até ao nível molecular, não esquecendo a genómica e a interacção com o ambiente, bem como os fenómenos de plasticidade neuronal e de modulações endócrina e imunológica. O objectivo deste artigo de revisão literária centra-se na explicação de forma resumida e organizada de tais avanços, propondo-se adicionalmente expor o actual “estado da arte” dos mecanismos antidepressivos e da investigação básica na etiologia da depressão.

Métodos

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009, utilizando a base de dados MEDLINE, através do motor de busca PubMed. As palavras-chave usadas foram *depression* e *neurobiology*, ambos termos MeSH. Foram obtidas 1106 entradas, tendo-se excluído 1013 por leitura dos respectivos resumos. Os restantes artigos (exceptuando um que não se conseguiu obter), foram lidos em *full-text*. A lista bibliográfica foi aumentada por pesquisa manual de referências cruzadas, tendo-se incluído desta forma dois artigos. Foram adicionalmente consultados o capítulo das perturbações do humor do DSM-IV e um artigo publicado no UpToDate®, perfazendo um total de 30 referências a citar.

Circuitos neuronais da depressão: uma visão morfofuncional

É aceite que diferentes regiões encefálicas medeiam a diversidade dos sintomas da depressão. (6) Estudos de neuroimagem, maioritariamente de desenho caso-controlo, demonstram alterações do fluxo sanguíneo e do metabolismo da glicose – “actividade” – e das dimensões relativas de certas estruturas cerebrais macroscópicas dos pacientes com DM.

São três as sub-regiões do **córtex pré-frontal** (PFC) mais frequentemente implicadas na fisiopatologia da depressão: o PFC ventro-medial, o orbital lateral e o dorsolateral. (7) O primeiro, que se encontra com fluxo sanguíneo aumentado nos deprimidos e com redução da substância cinzenta, medeia em princípio os aspectos conscientes relacionados com a dor (física), a ansiedade e as ruminações depressivas. (8) O orbital lateral, que normalmente suprime ou modula as respostas emocionais, tem actividade aumentada na depressão major, talvez para compensar o excesso de actividade límbica. (9) O PFC dorsolateral, apresenta uma diminuição da actividade metabólica e da substância cinzenta; esta região participa, em interligação com a porção dorsal do córtex anterior do cíngulo, em vias cognitivas, e além disto é também sede da memória de trabalho. (9) Logo, esta região será a que medeia a apatia (parcialmente), a lentificação psicomotora e alterações da atenção e da memória de trabalho. (5, 9)

O **hipocampo** – a estrutura mais estudada no contexto da depressão (7) – é especialmente vulnerável a mecanismos de neurotoxicidade induzidos pelo *stress*, (7) dada a sua localização “central”, interligando as múltiplas vias que regulam a resposta ao mesmo. (5) É também modulador do humor e fulcral à formação de novas memórias. A dismorfologia mais frequente na DM é a redução da sua massa, sendo que alguns autores encontraram também alterações segmentares ou da sua forma, implicando-lhe desde logo um papel na neurobiologia da depressão. (7) A sua massa é inversamente proporcional ao número, duração e à gravidade dos episódios diagnosticados, (9, 7) e o volume estabiliza-se após a remissão e aumenta após tratamento com antidepressivos eficazes. (9) Mas estes achados podem também não dever-se à – ou não ser consequência da – doença em si mesma. Existe concordância de cerca de 40% entre gémeos para o volume hipocampal, bem como associação entre certos genes e um pequeno volume, sugerindo ou uma predisposição à depressão através do hipocampo ou uma fisiopatologia arrastada, com alterações que se vão delineando. (5)

Precocemente no decurso da depressão major, a **amígdala** evidencia actividade e tamanho aumentados, (9) e tende a decrescer, especialmente em mulheres, com a cronicidade. (7) Não é de estranhar então que, dado o seu papel de imprimir um valor emocional positivo ou negativo aos estímulos surpreendentes, novos ou ambíguos, que os

doentes respondam com desagrado a faces zangadas ou assustadas, mesmo quando em níveis de consciência ditos inferiores. (9)

Do **córtex anterior do cíngulo** pode dizer-se de forma global que monitoriza os comportamentos com base em “pré-concepções” de cariz emocional. (5) Quanto menor a actividade da sua porção dorsal (que faz parte das vias cognitivas, como antes mencionado), maior a gravidade da depressão. (5) Já a sua porção ventral pensa-se estar implicada na desregulação da motivação e da resposta autónoma simpática, sendo que esta última normaliza nos doentes com resposta quer aos antidepressivos, quer aos placebos. (9) É também algumas vezes reportada uma redução do metabolismo do córtex insular, que reverte com antidepressivos, apesar de não ser ainda claro que tipo de sintomatologia mediará. (9)

Dada a proeminência dos sintomas neurovegetativos, um papel para **hipotálamo** pode também ser adivinhado, e de facto tem sido extensamente implicado. (4) Certos polimorfismos no gene CLOCK em deprimidos, em interacção com a actividade circadiana do núcleo supra-quiasmático, podem predispor à insónia; (10) e sabe-se também que alterações no eixo hipotálamo-hipofise-suprarrenal (HPA), considerado a via final comum para a expressão da maioria dos sintomas da depressão major, levam também a distúrbios do sono. (11)

A estimulação cerebral profunda, quando aplicada no **estriado ventral**, provoca melhoria clínica dos doentes. Este núcleo da base é importante para os mecanismos neurobiológicos da “recompensa”, daí a falta de hedonismo, num sentido lato, que apresentam os doentes com depressão. (4)

Estes achados são sobretudo populacionais, podendo estar obscurecidos ou ausentes ao nível individual, (5) pelo que carecem de utilidade diagnóstica. Apesar dos sintomas depressivos serem muito provavelmente mediados por diversas redes neuronais, é incompleta uma abordagem região-função. A explicação global será mais complexa do que o hipocampo estar implicado na mediação do défice cognitivo ou a amígdala estar envolvida nas alterações emocionais. (4)

O stress e o ambiente extracelular: modulações neuroendócrina e imunológica do humor

A resposta fundamental ao *stress* consiste na hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e no sistema *locus coeruleus*-noradrenalina (LC-NA), com as respectivas extensões periféricas efectoras: o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) e a divisão simpática do sistema nervoso autónomo, apesar deste último não ser contíguo mas sim interligado ao sistema LC-NA. (12) Estes dois sistemas influenciam-se mútua e positivamente, e são também contra-regulados pelo hipocampo, PFC – ambos de cariz frenador – e pela amígdala, estimuladora. (8) São estes últimos que detectam e integram a “informação de *stress*” e podem originar as respostas de adaptação através dos sistemas efectores. (13, 12)

O *stress* psicológico precede frequentemente o despertar de episódios de perturbação do humor; está co-relacionado com a gravidade do episódio, o risco de recidiva e a menor resposta aos antidepressivos convencionais. (12) Além disso, uma considerável evidência sugere que o *stress* precoce (ELS), nos períodos de maior desenvolvimento do SNC e sobretudo sob a forma de abusos físico e sexual ou perda parental, (12) aumenta o risco de depressão e perturbações da ansiedade. (13) Constatou-se, além de um paralelismo entre as fisiopatologias do ELS e da depressão no que respeita ao eixo HPA, (14) que alguns dos achados bem descritos para a depressão possam ser causados pelo ELS, uma vez que os deprimidos sem antecedentes de ELS têm menos vezes alterações nestes sistemas de *stress*, (13) alterações essas que poderiam induzir disfunções permanentes da resposta do eixo HPA ao *stress* e um consequente aumento do risco de depressão na adultícia. (15, 16) Esta diferença entre deprimidos com e sem antecedentes de ELS sugere intuitivamente vias etiopatológicas também distintas. (14)

A **CRH** (e a vasopressina) produzida pelos neurónios parvocelulares do núcleo paraventricular do hipotálamo provoca, através da activação de receptores específicos, a libertação de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pelo lobo anterior da hipófise. Destes receptores, o de tipo 1 (CRHR1) está amplamente distribuído pelo encéfalo, integrando portanto informação referente ao *stress* não apenas através do hipotálamo. (13) Já os CRHR2 são contra-reguladores dos de tipo 1. (12) A administração de CRH a animais de laboratório induz respostas de tipo *stress*, ansiedade e depressão e a administração de antagonistas do CRHR1 (ou ratos *knock-out* para o gene do receptor) exhibe respostas que se interpretam como contrárias. (13) Estes fármacos, com algumas pirrolopirimidinas como exemplo, são um potencial terapêutico quando, num indivíduo, há produção exagerada de CRH, embora ainda não se saiba ao certo se resolvem apenas a expressão da doença ou a doença em si

mesma. (17) Estão, em conjunto com os antagonistas dos glicocorticóides, a ser submetidos a ensaios clínicos. (4)

A secreção de **glicocorticóides**, após estimulação do córtex da glândula suprarrenal pela ACTH, tem efeitos de adaptação – ao *stress* agudo – mas também deletérios. De facto na depressão detecta-se, digamos em metade dos doentes, uma hiperactividade do eixo HPA, resultando numa hipercortisolémia (e hipercortisolúria), que é também característica do *stress* crónico – ou agudo grave (18) – e de patologias endócrinas cujos doentes estão epidemiologicamente em risco aumentado de depressão. (12) Mas então como é que alguns pacientes, com um hipercortisolismo documentado, não apresentam a sua clínica típica? Estudos mais recentes sugerem que o hipercortisolismo possa ser devido a uma disfunção – uma resistência – do receptor de glicocorticóides (GR), central e perifericamente. (9) O mecanismo biologicamente plausível seria um deslocamento permanente do complexo cortisol-GR para o núcleo, diminuindo a quantidade de GR em estado livre no citoplasma em virtude de uma capacidade limitada para a sua reciclagem, deixando as células incapacitadas para responder a uma estimulação glicocorticóide ulterior. (15) Assim, o núcleo paraventricular e outras células produtoras de CRH ficam como que impossibilitadas de detectar adequadamente o cortisol endógeno e consequentemente de realizar o *feedback* negativo normal, aumentando a sua secreção e perpetuando o ciclo até agora descrito.

Também os leucócitos dos pacientes com DM exibem, *in vitro*, insensibilidade aos glicocorticóides: após administração de dexametasona a “casos” e “controles”, há uma menor inibição da actividade dos linfócitos NK, da proliferação linfocitária e da produção de **citocinas** nos “casos”, aumentando a sinalização pró-inflamatória. (9, 19) O mecanismo da promoção da libertação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos é, de forma directa, o aumento do tónus do SNA simpático, que por sua vez é provocado conjuntamente pela hipercortisolémia e pela actividade aumentada da amígdala, com a qual está interligado. (5) As citocinas são também, por si, importantes moduladores do humor – com receptores encefálicos próprios –, facto evidenciado clinicamente pelo desenvolvimento de humor depressivo nos indivíduos tratados com interferões recombinantes ou com doenças auto-imunes. (4) Um tónus pró-inflamatório aumentado (resumido pelo aumento da proteína C-reativa), está também frequentemente associado a fadiga, perda do apetite e da libido e hiper-reatividade à dor, comuns na DM. (5, 19) Foi recentemente reportada correlação positiva entre níveis de vários mediadores inflamatórios e a gravidade do episódio depressivo, robusta o suficiente para ser detectada mesmo nos que não preenchem os critérios de DM. (9)

A nível central, as citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF α , IL-1b e IL-6) exercem várias acções: activam a micróglia, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção; aumentam a resistência central aos glicocorticóides, embora não se saiba ainda por que processo; provocam alterações nos neurónios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, diminuindo a respectiva enervação e neurotransmissão que normalmente efectuem no prosencéfalo; (4, 5) é também provável que provoquem apoptose neuronal e alterações da interacção glia-neurónio. (5) Também os astrócitos são estimulados a produzir IL-1 e TNF- α , entre outras, amplificando então a sinalização pró-inflamatória vinda da periferia e da micróglia activada. (9) Em alguns estudos pré-clínicos foi reportado que o TNF- α , num contexto de diminuição do suporte neurotrófico, tem acções tóxicas directas sobre os oligodendrócitos, contribuindo então para a desmielinização e uma consequente vulnerabilidade neuronal acrescida. (9)

Os bloqueadores dos receptores da IL-1b têm actividade de tipo antidepressora em ratinhos e sabe-se que lhes diminuem também os efeitos neurotóxicos do *stress*, pelo que a “hipótese das citocinas” necessita de ser aprofundada, tendo em vista a extrapolação de um mecanismo antidepressor em humanos com base num antagonismo das referidas acções das citocinas. (4)

Liwitius e seus colaboradores (20) (tendo por base alguns trabalhos que afirmaram que células T autorreactivas, isto é, que reconhem antigénios específicos do SNC, protegem e ajudam à reparação de tecido nervoso lesado e inclusivé estimulam a neurogénese no hipocampo) hipotetizaram que o controlo da actividade dos linfócitos T, estimulando-a no sentido de reconhecer auto-antigénios, poderia servir como uma espécie de **vacinação** contra a instalação da DM. Os ratinhos que foram imunizados com um *peptídeo relacionado com a mielina*, modificado (no sentido de não provocar uma reacção autoimune destruidora), exibiam menos anedonia quando sujeitos a *stress* crónico. Este *outcome* foi acompanhado, surpreendentemente, pelo aumento dos níveis de BDNF e da neurogénese no hipocampo, em comparação com os ratinhos não-imunizados. Contudo, não se notaram diferenças ao nível do teste de natação forçada. São portanto necessários mais estudos de replicação destes resultados, bem como outros no sentido de encontrar um melhor antigénio-alvo, que pudessem abrir portas a uma nova abordagem, “preventiva”, no sentido de evitar os efeitos deletérios do *stress* crónico.

Os neurotransmissores e neuromoduladores

Em meados do século XX começou-se a documentar que ocorriam alterações depressivas do humor nos doentes que estavam em tratamento com fármacos que “secundariamente” afectavam a **neurotransmissão monoaminérgica**. (17) Concretamente, a reserpina, um então agente anti-hipertensor, esgotava as reservas neuronais de monoaminas, produzindo deste modo um síndrome depressivo em alguns pacientes. Os compostos tricíclicos, inicialmente desenvolvidos como anti-histamínicos e hipnóticos (17), tinham um potente efeito antidepressor em humanos que mais tarde se postulou dever-se ao aumento da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. (4) Adicionalmente, os fármacos que impediam a degradação enzimática das monoaminas, os inibidores da monoamino-oxidase (MAO), tinham também um efeito antidepressor. (17) Estas observações permitiram, além do desenvolvimento de tratamentos eficazes mesmo antes de se conhecer a etiopatogenia da depressão, o desenho da hipótese monoaminérgica da depressão, segundo a qual haveria uma diminuição da função monoaminérgica diminuída no encéfalo, incluindo provavelmente (21) a neurotransmissão dopaminérgica.

Admiravelmente, vários estudos clínicos e pré-clínicos reportaram achados que apoiam esta hipótese: diminuição da densidade de receptores de serotonina (5-HT) e NA no córtex pré-frontal e em estruturas límbicas, níveis aumentados de MAO em encéfalos de doentes deprimidos, diminuição do número de neurónios quer do LC quer do núcleo dorsal da rafe e aumento do *turnover* da 5-HT em deprimidos, em comparação com controlos. (9)

Ainda hoje, os fármacos antidepressivos de primeira linha baseiam-se na hipótese monoaminérgica, e apesar da sua indubitável utilidade e do inequívoco envolvimento da 5-HT e da NA na fisiopatologia da depressão, ficaram por responder algumas questões. Estas podem sintetizar-se numa única, quiçá, a mais intrigante: exercendo-se a farmacodinâmica dos antidepressivos em minutos (aumentando agudamente a neurotransmissão), porque tarda no mínimo em duas semanas o aparecimento de melhoria sintomática? O que acontece então, neste intervalo?

Actualmente, o foco de atenção mudou, estando agora não centrado nos “níveis” de monoaminas, mas antes no que estas poderiam desencadear nas membranas pós-sinápticas e em segundos mensageiros e suas cascatas intra-celulares, (22) tendo como ponto de viragem os trabalhos de Ventulani e Sulser, que reportaram que os tratamentos crónicos com antidepressivos eficazes tinham em comum a dessensibilização do receptor β -adrenérgico acoplado ao monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). (3, 9) Um subsequente e crescente

número de estudos pré-clínicos pôs ênfase no que aconteceria a nível sub-celular *após* ocorrer o aumento agudo da neurotransmissão monoaminérgica, como se verá mais adiante.

As monoaminas não são os únicos neurotransmissores envolvidos nas perturbações do humor, e mesmo as suas acções são moduladas por neuromediadores outros. (9) As projecções glutamatérgicas têm a função de regular a actividade dos neurónios monoaminérgicos, incluindo os dopaminérgicos da substância negra e da área tegmentar ventral, ligando as estruturas límbicas às áreas corticais. (9) Actuam através de receptores ionotrópicos (NMDA-R e AMPA-kainato) e metabotrópicos. Sobre os receptores AMPA-kainato dir-se-á apenas neste texto que são necessários à função do NMDA-R, estando concomitantemente presentes nas membranas neuronais. (9) Já os metabotrópicos serão reguladores da excitabilidade glutamatérgica na membrana pós-sináptica, sendo aqui a sua localização principal. (23)

A cetamina, inibidor não-competitivo dos **receptores NMDA do glutamato** (NMDA-R) e psicomimético, produz um rápido mas transiente efeito antidepressor em doses sub-anestésicas, embora com efeitos secundários que a tornam clinicamente inútil. (4, 23, 24) Isto sugeriu que a manipulação da neurotransmissão glutamatérgica possa também exercer de alguma forma um efeito antidepressor, dessa forma ligando alterações do principal neurotransmissor excitatório à patogenia da depressão. (23, 24) Contudo, não foi ainda demonstrado que um tratamento crónico com cetamina produzisse remissão do episódio depressivo, o que não impediu que se tivessem aberto novas linhas de investigação para intervenção sobre o sistema glutamatérgico, tendo mormente em vista moduladores do NMDA-R e uma melhor tolerabilidade, livre de efeito psicomimético. (25) De facto, numerosos estudos pré-clínicos sugerem um efeito antidepressivo para os antagonistas do receptor NMDA-R, principalmente nos testes de natação forçada e desamparo por aprendizagem, e foram encontradas também alterações do complexo NMDA-R no córtex frontal de encéfalos de suicidas. (23, 17)

O receptor NMDA tem recebido uma imensa atenção nas neurociências, pelo seu papel na aprendizagem, na neuroplasticidade e também na neurotoxicidade. (23) Especificando o seu papel na depressão, vários estudos têm reportado que a activação do NMDA-R sináptico (por aumento da actividade neuronal) aumenta a actividade da MAP-cínase e do factor de transcrição CREB, promovendo a síntese do BDNF. (23, 9) Contrariamente, a activação do receptor com localização “extra-sináptica” produzirá a diminuição dos níveis de BDNF; (9) quando há um excesso de estimulação glutamatérgica, desencadeia-se um excesso de actividade enzimática dependente do ião cálcio, o que conduz à degradação do citosqueleto

dos dendritos e produção de radicais livres, com consequente morte neuronal – excitotoxicidade. (8) Além disso, verificou-se que o glutamato é capaz de induzir apoptose em alguns grupos neuronais, (8) e que todos estes efeitos seriam, pelo menos, potenciados pela hipercotisolémia crónica já referida, que provoca um aumento de expressão do local de ligação do NMDA-R durante o *stress*. (17)

O bloqueio do receptor CB1 dos **canabinóides** (endógenos) pelo rimonabant, aprovado para tratamento da obesidade e da dependência de nicotina, tem sido associado ao desenvolvimento de sintomas depressivos. De facto, os níveis séricos de tetra-hidrocanabinol estão frequentemente reduzidos aquando do diagnóstico de DM e os utilizadores habituais de marijuana tendem a manifestar episódios de mania e psicose, (26) pelo que é tentador afirmar que à depressão possa estar associada uma insuficiente função endocanabinóide. Os agonistas do receptor CB1 começaram então a ser considerados como potenciais antidepressivos. (2) No entanto, na investigação pré-clínica permanece uma incongruência: tanto a activação como o bloqueio do receptor exercem efeito de tipo antidepressor nos testes de natação forçada e desamparo por aprendizagem, pelo que mais estudos são necessários à elucidação do verdadeiro papel do sistema endocanabinóide da fisiopatologia da depressão. (26)

O *stress* causa libertação de **opióides** endógenos (dinorfina) no núcleo *accumbens*, o que, por sua vez, provoca anedonia (diminuição de preferência de sacarose em ratos). (21) A administração de antagonistas da dinorfina parece, adicionalmente, exercer um efeito de tipo antidepressor. (21) Estudos sobre o receptor opióide *sigma-1* exibem resultados semelhantes, com bloqueadores destes receptores a exibirem efeito antidepressor em ratos. (27) Apesar de poder vir a ser um potencial alvo terapêutico, a investigação sobre o papel dos opióides endógenos na DM vai ainda no seu início, não havendo clareza quanto ao mecanismo antidepressor associado. (27)

A teoria da neuroplasticidade e alterações intracelulares

As alterações volumétricas observadas no hipocampo e em outras regiões prosencefálicas evidenciadas nos pacientes com DM levaram à suspeição do envolvimento de factores neurotróficos e da diminuição da neurogénese na patogénese na depressão. (4) Os factores neurotróficos foram primariamente descobertos e descritos como reguladores do crescimento dos nervos e da diferenciação neuronal durante o desenvolvimento, mas sabe-se agora que são potentes moduladores da plasticidade e da sobrevivência dos neurónios e da glia, mesmo num encéfalo adulto. (6) A **teoria da neuroplasticidade** sustenta então que uma insuficiente sinalização neurotrófica contribui para as alterações evidenciadas no hipocampo, e que a inversão desta insuficiência por antidepressivos eficazes contribui para a remissão do quadro depressivo. (6, 8)

Os estudos sobre esta hipótese têm concentrado a atenção no papel do BDNF, o qual é expresso em abundância nas estruturas límbicas. (4) Os seus níveis dependem da actividade duma **cascata intracelular** (28, 5, 14): a ligação de um neurotransmissor (NA ou 5-HT) a um receptor acoplado a uma proteína G aumenta a actividade da adenilciclase e da fosfolípase C, desta forma aumentando a concentração intracitosólica de cAMP e de diacilglicerol; estes segundos mensageiros ligam-se às proteína cínases A e C, respectivamente, facilitando a sua actividade de fosforilação do CREB. Desta forma, a fosforilação do CREB é o ponto de convergência entre as cascatas intracelulares da NA e da 5-HT, e este liga-se assim ao *cAMP response element* (CRE) em regiões promotoras de genes, que regulam a expressão genética. Entre os genes com aumento de expressão através desta cascata, estará o da proteína BDNF.

O tratamento crónico com antidepressivos, de várias classes desde que eficazes, provocam uma elevação sustentada dos níveis de cAMP, activando a cascata descrita; de facto foi demonstrado o aumento da transcrição genética mediada por CRE em ratos, neste contexto, e mesmo em humanos foi reportado um resultado semelhante ao nível dos linfócitos T de sangue periférico de pacientes com DM. (17) Além disso, os níveis de BDNF também aumentam em hipocampus de pacientes deprimidos submetidos a tratamento crónico. (6) É provável que a explicação do atraso do efeito clínico dos antidepressivos resida aqui: seria necessário algum tempo para o BDNF exercer gradualmente os seus efeitos neurotróficos. (6, 28)

O *stress*, ao contrário dos antidepressivos, diminui a expressão de BDNF e leva à atrofia hipocampal no geral, à diminuição do número de espinhas sinápticas e ao aumento da vulnerabilidade dos neurónios, também à custa da grande concentração de GR nesta estrutura, tornando mais claro que a atrofia hipocampal é mais consequência do que causa da DM. (17)

Alguns autores têm sugerido que a amplificação da cascata descrita é o mecanismo antidepressor final ou comum aos antidepressivos eficazes; (17, 28) e de facto, o seu produto final é o que tem maior potência antidepressora, quer por si só, quer através da expressão de outros factores, que aumentam a sobrevivência neuronal. (28) Na sua ausência, as células entram em morte celular programada – apoptose. (8) A proteína CREB, quando fosforilada, aumenta também a expressão do gene bcl-2, sendo que a proteína respectiva tem acção anti-apoptótica (8) e neuroprotectora contra a isquemia, os radicais livres e a excitotoxicidade glutamatérgica. (28)

Apesar de ter emergido com grande aceitação, esta teoria apresenta limitações:

- ratinhos com deleções condicionadas do gene bdnf ou do receptor do BDNF não apresentam comportamento de tipo depressivo; (17)

- em outras regiões, como no núcleo *accumbens*, a infusão de BDNF na biofase apresenta efeito de tipo depressivo; (4)

- a neurogéneze ocorre, no encéfalo humano adulto, no hipocampo e em poucos mais locais, pelo que é possível que esta teoria não seja a explicação adequada para as alterações morfológicas descritas noutras regiões. (28)

Juntando estes argumentos contra, poder-se-ia sugerir que a formulação actual desta teoria é demasiado simplista, sendo que os efeitos do BDNF poderão ser específicos para certos locais e até para certos antidepressivos, (4) e não tanto uma única via final comum. E é bastante provável que outros factores neurotróficos, como o *glia-derived neurotrophic factor* ou a neurotrofina-3, estejam também envolvidos. De facto, a investigação em depressão tem falhado nas tentativas de encontrar uma explicação unificadora (4) – tal como se procura por exemplo para a descrição das forças na Física –, mormente porque o diagnóstico da DM se baseia exclusivamente em sinais e sintomas e até a sua patogenia pode ser diferente consoante esteja ou não presente o *stress*.

Interacção genético-ambiental

Da **epidemiologia genética** surgiu considerável e convincente evidência de que as perturbações do humor, incluindo a depressão, são substancialmente influenciadas por genes ou factores genéticos, e que estes têm uma expressão altamente complexa, com interacções gene-gene e gene-ambiente que tornam difícil o estudo de eventuais papéis etiopatogénicos, mas que provavelmente cada um terá uma contribuição individual pequena num ambiente poligenético, o que por sua vez agrava as dificuldades de detecção experimental dos efeitos de um gene individual. (29) Foram identificadas diversas regiões cromossómicas e genes que estarão envolvidos na génese de um fenótipo susceptível à depressão (mais vulnerável ao *stress*), embora sem se saber ainda o mecanismo associado, (30) que requererá factores não genéticos adicionais para originar a doença. (2)

Uma meta-análise de estudos genéticos baseados em famílias demonstrou que o risco relativo de um indivíduo vir a ter DM tendo um parente de primeiro grau afectado é de 2.8, e que o número de casos precoces ou com múltiplos episódios depressivos tende a aumentar com o aumento da agregação familiar da perturbação. (29) Estudos de gémeos, com a concordância entre monozigóticos pelos 37%, (2) sugerem até que a partilha do património genético tem mais significado em termos de risco relativo do que a submersão aos mesmos factores ambientais nos gémeos que crescem juntos. (29) Concluindo esta ideia, a depressão é um distúrbio altamente hereditário, com 40-60% do risco atribuído a factores genéticos. (6, 29)

Uma recente pesquisa (30) de **genes candidatos ou associados** à DM (com ou sem outras co-morbilidades psiquiátricas), que agrupa as dezenas de genes em *clusters* segundo a sua função conhecida, sistematiza informações interessantes: apesar de cerca de metade dos genes encontrados estarem envolvidos na acção de neurotransmissores ou no seu metabolismo, em boa verdade por serem os mais estudados, outros genes associados têm funções tão diversas como:

- genes de moléculas largamente implicadas na fisiopatologia da depressão como o BDNF, IL-1b, IL-6 e CREB1;
- genes de quimiocinas e outros envolvidos na polarização da resposta celular em Th1;
- genes envolvidos na apoptose e na sobrevivência celular.

Estes últimos apoiam a hipótese do balanço entre a vida e a morte celulares estar envolvido na neurobiologia da DM, como atrás se referiu. (30)

No entanto, as alterações genéticas a que mais se tem dado atenção são os polimorfismos da região promotora do gene do transportador da serotonina (5HTTPR), de

genes que regulam as funções do receptor 5-HT_{2a}, da catecol-O-metiltransferase (COMT), da MAO e do BDNF.

Um associação entre um alelo curto – *s* de *short* – da **5HTTPR**, *stress* precoce ou tardio e desenvolvimento de DM tem sido reportada em vários estudos, em contraposição a uma variante longa – *l*. (29, 30) Mais: os indivíduos homozigóticos para o alelo *s* tinham maior risco relativo de DM que os indivíduos *sl*, e estes maior que os *ll*, evidenciando um efeito de dose-resposta, característico de uma relação causal, conjuntamente com um semelhante efeito em relação à “dose” de stress. (14) Contudo, uma metanálise de 2009 não conseguiu demonstrar esta associação. Este resultado negativo enfatiza a necessidade de estudos que repliquem os resultados dos estudos genéticos, especialmente quando se sabe que múltiplos factores podem interferir. (2)

O alelo *val66met* confere uma função reduzida do **BDNF**, e foi associado a alterações macroscópicas que são comuns na depressão (atrofia pré-frontal e redução do volume hipocampal); outros autores encontraram alterações da expressão genética do BDNF no hipocampo e no PFC de suicidas com diagnóstico anterior de DM, alterações estas que também são mais propensas se existir um genótipo *val108/158met* da **COMT**. (9) Alguns polimorfismos do **CRHR1**, em interacção com antecedentes de maus-tratos infantis, têm sido reportados também como conferidores de predisposição à DM, bem como certos polimorfismos da **MAO-A**. (9)

A experiência (o meio ambiente) pode também modificar a expressão dos genes sem que para isso ocorram alterações na sequência molecular do DNA. O mecanismo baseia-se na modificação das proteínas associadas ao DNA por metilação, acetilação, fosforilação, etc., e na metilação directa de citosina nas cadeias – **fenómenos epigenéticos**. (4) As ratas com um fraco comportamento de *licking and grooming/arched back nursing* (basicamente, cuidados maternos) tinham crias cujo material genético exibia posteriormente uma marcada metilação de um exão da região promotora do gene do GR, e esta alteração persistia na vida adulta dos ratinhos. A modificação resultante da expressão do gene levava à diminuição da expressão do GR no encéfalo das crias. Esta elegante experiência é um exemplo de tais fenómenos, e pode bem representar a relação entre o comportamento maternal e uma subsequente reactividade ao *stress*. (14, 16)

Estes dados estão ainda num estado precoce de evidência, embora possam ser cruciais para o entendimento da interacção entre os genes e o ambiente, uma vez que a alteração da expressão dos genes por fenómenos epigenéticos obscurece e dificulta a pesquisa em genes com papel etiopatogénico na DM. (4)

Conclusão

O conhecimento ao nível da neurobiologia da depressão tem evoluído substancialmente nos últimos anos, apesar desta perturbação ter uma etiopatogenia complexa. Foi-se passando de considerações etiológicas pouco mais que filosóficas para um paradigma que assenta no método científico e que incorpora diferentes “pontos de vista”, diferentes hipóteses, todas elas complexamente interligadas e cada uma delas indubitavelmente ainda incompleta.

Ao longo do texto, foi-se discutindo o que resta esclarecer, não se limitando certamente ao que foi exposto. O futuro passará certamente por aprofundar melhor o que está, deveras, por detrás da hipótese monoaminérgica e do mecanismo antidepressor com um efeito clínico atrasado, já que os fármacos que a sustentam são, ainda hoje, os mais usados e eficientes. Resumidamente, são necessários mais estudos replicativos sobre a teoria da neuroplasticidade e provavelmente investigar para além do *brain-derived neurotrophic factor*, como o papel da apoptose, o de outros factores neurotróficos e o da neurotoxicidade e formas de preveni-la. Uma melhor compreensão da patogenia da depressão poderá permitir avanços não só ao nível do tratamento – objectivo último, dos clínicos e da indústria farmacêutica – mas também ao nível da prevenção e do diagnóstico, podendo algumas alterações neurobiológicas vir a integrar, quiçá, os critérios de diagnóstico que hoje são exclusivamente semiológicos e contribuir para a explicação da heterogeneidade desta patologia, dividindo-a em subtipos reais, biológicos.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Lia Fernandes pela orientação prestada ao longo de todo o meu trabalho. Também ao Professor Doutor Rui Coelho pela existência deste tema de monografia e pela orientação.

Referências bibliográficas

- (1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- (2) LYNESS JM. Depression: epidemiology and pathogenesis. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
- (3) KALIA M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*. 2005 May; 54(5 Suppl 1):24-7.
- (4) KRISHNAN V, NESTLER EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct; 455(7215): 894-902.
- (5) MALETIC V, ROBINSON M, OAKES T, IYENGAR S, BALL SG, RUSSEL J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007 Dec; 61(12): 2030-40.
- (6) NESTLER EJ, BARROT M, DILEONE RJ, EISCH AJ, GOLD SJ, MONTEGGIA LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 Mar; 34(1):13-25.
- (7) LORENZETTI V, ALLENB NB, FORNITOA A, YÜCEL M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*. 2009 Sep; 117(1-2):1-17.
- (8) ZANDIO M, FERRÍN M, CUESTA MJ. Neurobiology of depression. *An Sist Sanit Navar*. 2002; 25 Suppl 3:43-62.
- (9) MALETIC V, RAISON CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci*. 2009 Jun; 14: 5291-338.
- (10) TUREK FW. From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Oct; 22 Suppl 2:S1-8.
- (11) BENCA RM, PETERSON MJ. Insomnia and depression. *Sleep Med*. 2008 Sep; 9 Suppl 1:S3-9.
- (12) MELLO AAF, MELLO AF, CARPENTER LL, PRICE LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev bras Psiquiatr*. 2003; 25(4): 231-38.
- (13) HEIM C, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Apr; 29(4):641-8.
- (14) SHELTON RC, BLAKEMORE JG. The Molecular Neurobiology of Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Mar; 30(1): 1–11.

- (15) JURUENA MF, CLEARE AJ, PARIANTE CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004 Sep; 26(3):189-201.
- (16) REID IC, STEWART CA. How antidepressants work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2001 Apr;178:299-303.
- (17) PÁEZ X, HERNÁNDEZ L, BAPTISTA T. Advances in the molecular treatment of depression. *Rev Neurol.* 2003 Sep; 37(5):459-70.
- (18) YOUNG LT, BAKISH D, BEAULIEU S. The neurobiology of treatment response to antidepressants and mood stabilizing medications. *J Psychiatry Neurosci.* 2002 Jul; 27(4):260-5.
- (19) DANTZER R, WOLLMAN EE, YIRMIYA R. Cytokines and depression: an update. *Brain Behav Immun.* 2002 Oct;16(5):501-2.
- (20) LEWITUS GM, WILF-YARKONI A, ZIV Y, SHABAT-SIMON M, GERSNER R, ZANGEN A, SCHWARTZ M. Vaccination as a novel approach for treating depressive behavior. *Biol Psychiatry.* 2009 Feb; 65(4):283-8.
- (21) KASPER S, HAMON M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10(2):117-26.
- (22) HARVEY BH. Is major depressive disorder a metabolic encephalopathy? *Hum Psychopharmacol.* 2008 Jul; 23(5):371-84.
- (23) SEN S, SANACORA G. Major depression: emerging therapeutics. *Mt Sinai J Med.* 2008 Jun; 75(3):204-25.
- (24) HASHIMOTO K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* 2009 Oct; 61(2):105-23.
- (25) STEWART CA, REID IC. Antidepressant mechanisms: functional and molecular correlates of excitatory amino acid neurotransmission. *Mol Psychiatry.* 2002; 7 Sup 1:S15-22.
- (26) SERRA G, FRATTA W. A possible role for the endocannabinoid system in the neurobiology of depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007 Nov; 3:25.
- (27) BERMACK JE, DEBONNEL G. The role of sigma receptors in depression. *J Pharmacol Sci.* 2005 Mar; 97(3):317-36.
- (28) ARANTES-GONÇALVES F, COELHO R. Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants. *Acta Med Port.* 2006 Jan-Feb; 19(1):9-20.
- (29) LESCH KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 May; 29(3):174-84.

(30) HARVEY M, BELLEAU P, BARDEN N. Gene interactions in depression: pathways out of darkness. *Trends Genet.* 2007 Nov; 23(11):547-56.