

DEPRESSÃO E TRATAMENTO

Apoptose, Neuroplasticidade e Antidepressivos

FILIPE ARANTES-GONÇALVES, RUI COELHO

Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de São João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

RESUMO

A neurobiologia da depressão começa a ser cada vez melhor compreendida. Ao longo da última década têm surgido inúmeros trabalhos que foram dando corpo à teoria da neuroplasticidade e ao *stress* como factor etiopatogénico na depressão. O facto de haver um tempo de latência (3-6 semanas) na actuação dos antidepressivos, levanta a hipótese de a inibição da recaptação dos neurotransmissores não ser, por si só, suficiente para estabelecer mudanças a longo prazo. Então, alterações como o aumento da neurogénese, crescimento das fibras nervosas, formação de novas sinapses e estabilização das já existentes podem ser responsáveis por essas mudanças. Nesse sentido, a cascata celular AMPc-MAPcinases-CREB-BDNF seria unificadora de processos como a reestruturação dendrítica, aumento da neurogénese hipocampal e aumento da sobrevivência celular no Sistema Nervoso Central. Este artigo tem como objectivo discutir, até que ponto, a apoptose pode, também ela, ser considerada um factor etiopatogénico na fisiopatologia da depressão.

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica na medline com as palavras-chave *depression*, *apoptosis*, *neuroplasticity* e *antidepressants*. Foram encontradas 101 referências bibliográficas originais ou de revisão sobre os sub-temas deste artigo.

O *stress* assume cada vez mais um papel preponderante na patogenia da depressão. Os seus efeitos deletérios na neuroplasticidade e a apoptose podem ser revertidos pelos antidepressivos. O aumento da neurogénese é mesmo necessário para a acção dos antidepressivos. Este aumento é conseguido, fundamentalmente, com tratamento antidepressivo crónico e não com outros psicotrópicos, o que sugere uma certa especificidade farmacológica dos antidepressivos. Moléculas como o AMPc, CREB, BDNF e Bcl-2 constituem alvos a atingir na síntese dos antidepressivos.

É exactamente ao nível destes factores neurotróficos que a apoptose pode ser incluída no modelo da neuroplasticidade e, dessa forma, desempenhar um papel etiopatogénico na patogenia da depressão. Contudo, ainda são necessários mais estudos de investigação para se ter um maior conhecimento sobre os mecanismos que a desencadeiam e o seu significado biológico na depressão. Em relação a este último, é provável que exista apoptose fisiológica na morte de neurónios já desgastados, com função deteriorada e com decréscimo da capacidade de estabelecer conexões, e apoptose patológica em resposta aos efeitos nefastos do *stress* via, nomeadamente, o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

Palavras-chave: *Apoptose, Stress, Neuroplasticidade, Depressão, Antidepressivos*

SUMMARY

DEPRESSION AND TREATMENT

Apoptosis, Neuroplasticity and Antidepressants

Depression's neurobiology begins to be better understood. The last decade data considers neuroplasticity and stress as implicated factors on the pathophysiology of depression. Because antidepressants have a lag-time on their action it is possible that inhibition of neurotransmitters recaptation is not sufficient to explain long term changes. For that purpose, neurogenesis increase, nervous fibers sprouting, new synapses and stabilization of the old ones can be responsible for those changes.

AMPC-MAPkinases-CREB-BDNF cellular cascade can play a significant role in the mechanisms of dendritic restructuration, hippocampal neurogenesis increase and nervous cells survival. The aim of this article is to discuss if apoptosis could play a key role as an etiopathogenic factor on the pathogenesis of depression.

It was done a medline search for references with *apoptosis*, *stress*, *neuroplasticity*, *depression* and *antidepressants* key-words. It were found 101 original or review references about these subjects.

Stress plays a key role in the etiopathogeny of depression. Its deleterious effects on apoptosis and neuroplasticity can be changed by antidepressants. Neurogenesis' increase is necessary for their action. This increase is reached with chronic antidepressant treatment and not with other psychotropic drugs which means some pharmacological specificity of antidepressants. AMPC, CREB, BDNF and Bcl-2 can be considered as target genes in antidepressant synthesis. At the level of this neurotrophic factors apoptosis might be included in the neuroplastic model of depression and play a prominent role in etiopathogeny of depression. To confirm that, we need more research on the field to know which are the mechanisms that trigger apoptosis and its biological significance. In relation to the last one, we can say that is possible to be physiological apoptosis in deteriorated neurons death which cannot make strong connections and pathological apoptosis because of stress via, namely, HPA axis.

Key-words: *Apoptosis*, *Stress*, *Neuroplasticity*, *Depression*, *Antidepressants*

A APOPTOSE

A apoptose, ou morte celular programada, é um mecanismo altamente regulado e geneticamente determinado que culmina com a morte da célula sem que ocorra qualquer resposta inflamatória¹⁻³. Trata-se de um processo que pode ocorrer em todas as células nucleadas como resposta a estímulos fisiológicos, patológicos e oxidativos⁴⁻⁶. Quanto à sua importância fisiológica, podemos referir que são vários os processos celulares que dependem da apoptose para a sua realização: destruição programada de células durante a embriogênese e morfogênese; eliminação de células anormais, desnecessárias ou super abundantes, o que permite o controle do número de células e do tamanho dos tecidos⁷⁻¹¹. Relativamente à sua componente patoló-

gica, é importante mencionar que apoptose em excesso pode contribuir para doenças degenerativas ou imunodeficiência enquanto que apoptose em defeito pode facilitar processos de carcinogênese ou auto-imunidade¹²⁻¹⁴. Na sua execução, a morte programada da célula pode seguir uma de três vias: via dos receptores de *morte*, via mitocondrial e uma via relacionada com o *stress* citotóxico¹⁵. Na primeira via acima enunciada, existe ligação de receptores de *morte* da membrana celular, pelos seus ligandos, a moléculas de adaptação proteica e procaspases^{16,17}. Estes quatro elementos constituem o apoptossoma que é um complexo que tem como função activar as caspases (enzimas que conduzem à morte da célula) iniciadoras do processo¹⁸⁻²⁰. Na via mitocondrial, o citocromo c é libertado da mitocôndria, liga-se a uma

molécula citoplasmática que é a Apaf-1, os quais, por sua vez, se ligam à procaspase-9, constituindo os três o apoptossoma desta via²¹⁻²⁴. Na via do *stress* citotóxico, estímulos como a lesão de DNA, falta de fornecimento metabólico ou agentes de *stress* oxidativo (citocinas) desencadeiam a morte da célula²⁵. A regulação de todo o processo apoptótico depende de uma família de proteínas que é a família Bcl-2, na qual podemos encontrar membros pró-apoptóticos (Bax, Bid) ou anti-apoptóticos (Bcl-2, Bcl-Xl)^{25,26}.

Alterações morfológicas induzidas pelo *stress*

As alterações neuroanatômicas no cérebro dos doentes com depressão, como resultado da exposição a *stress* crónico são inúmeras, pelo que se referirão apenas as mais importantes. Estes dados são relativos a estudos *post-mortem* de cérebros de doentes que morreram com depressão clínica diagnosticada. Ao nível das alterações volumétricas podemos encontrar redução do volume do córtex orbitofrontal rostral, diminuição do volume do córtex pré-frontal subgenual, encurtamento dos volumes do núcleo accumbens, gânglios da base e córtex para-hipocampal²⁷. Relativamente à diminuição da densidade e tamanho dos neurónios observa-se diminuição da densidade neuronal piramidal nas camadas III, V e VI do córtex pré-frontal dorso-lateral, diminuição do tamanho neuronal na camada VI do córtex pré-frontal, diminuição do tamanho e densidade nas camadas II-IV do córtex órbito-frontal, nas camadas V-VI do córtex órbito-frontal caudal e nas camadas supra e infra-granulares do córtex pré-frontal dorso-lateral, diminuição do tamanho neuronal na camada VI do córtex cingulado anterior, diminuição de inter-neurónios de algumas camadas específicas do córtex cingulado anterior²⁷. No que respeita às alterações gliais, podemos enunciar diminuição do tamanho e densidade destas células nos córtices pré-frontal dorso-lateral e órbito-frontal caudal, redução da densidade ao nível da camada V do córtex pré-frontal, diminuição da mesma no córtex cingulado anterior e diminuição da razão glia/neurónios na amígdala²⁷. Outros estudos, com base em métodos imagiológicos sofisticados (TAC, RMN e PET), procuraram encontrar alterações morfológicas em doentes com depressão. O dado mais importante dos mesmos é que quanto maior é a duração da depressão, maior é a perda de volume do hipocampo e maior é a perturbação da memória verbal^{28,29}. Esta perda hipocampal está correlacionada com a duração da depressão mas não com a idade dos doentes, o que pode sugerir que episódios de *stress* sucessivos possam provocar perdas de volume cumulativas naquela estrutura^{30,31}. A este respeito, Duman³² considera

que possa haver uma associação entre os episódios de *stress* e as alterações morfológicas em indivíduos geneticamente vulneráveis. A atrofia e a perda de neurónios no hipocampo e córtex cerebral podem resultar, fundamentalmente, das seguintes situações: activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, excitotoxicidade glutamatérgica, infecção viral ou bacteriana, hipóxia-isquemia, vulnerabilidade ao *stress* ou predisposição genética³³. Todavia, é fundamental sublinhar que a atrofia do hipocampo pode ser observada, não só na depressão, mas também noutras patologias psiquiátricas como a esquizofrenia, *stress* pós-traumático, demências e manifestações psiquiátricas da doença de Cushing que, como se sabe cursa com hipercortisolismo. Em relação a este último, é importante referir a elevada percentagem (50%) destes doentes que desenvolvem depressão. No que concerne às alterações do córtex pré-frontal, podemos salientar que o resultado final destas consta de alterações das respostas emocionais aos estímulos, isto é, passa a haver um desajuste entre o estímulo e a resposta emocional que este desencadeia³⁴. Sobre a influência desta estrutura na depressão, é oportuno referir uma nova linha de investigação que pode trazer, a longo prazo, resultados interessantes. Trata-se do estudo das vias neurobiológicas comuns entre a dor física e a dor emocional (na qual pode ser incluída a depressão, dada a predominância de emoções negativas). Os estudos de imagem sugerem que existem duas regiões cerebrais que, normalmente, são activadas pelos dois tipos de dor: o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal direito^{35,36}. As alterações na amígdala poderão explicar as perturbações afectivas da depressão, dado que a amígdala é considerada o *centro neuroanatômico das emoções*³⁷.

A teoria da neuroplasticidade

A neuroplasticidade engloba os diferentes processos (formação dendrítica, remodelação sináptica, *Long Term Potentiation* (LTP), desenvolvimento axonal, extensão neurítica, sinaptogénese e neurogénese) pelos quais o cérebro percebe, se adapta a, e responde a uma variedade de estímulos internos e externos^{27,38}. Num estudo sobre *stress* em ratos, os resultados revelaram expressão diminuída de sinaptofisina e aumento da expressão de sinaptotagmina no hipocampo e no córtex cerebral. Estes resultados podem ser importantes para a fisiopatologia da depressão na medida em que se pode fazer uma associação entre *stress* celular e os fenómenos de plasticidade sináptica. Estas moléculas poderão ser importantes na fusão das vesículas sinápticas e libertação dos neurotransmissores³⁹. O facto de haver um tempo de latência (3-6

semanas) na actuação dos antidepressivos, sugere que a inibição da recaptção dos neurotransmissores não seja, por si só, suficiente para estabelecer mudanças a longo prazo⁴⁰. Então, alterações como o aumento da neurogênese, crescimento das fibras nervosas, formação de novas sinapses e estabilização das já existentes podem ser responsáveis por essas mudanças⁴¹. Na opinião de alguns autores, o tempo de latência do efeito antidepressivo pode significar o tempo de maturação de novos neurónios⁴². Segundo Vollmayer⁴³, a diminuição da formação de novos neurónios pode ser considerada como potencial factor etiopatogénico na neuropatologia da depressão. Existem duas zonas do Sistema Nervoso Central (SNC) humano onde podem ocorrer neurogênese na vida adulta: giro dentado do hipocampo e bulbo olfatório^{44,45}. Nesse contexto, o *stress* pode ser um importante regulador da neurogênese na zona subgranular, a qual favorece a formação de novos neurónios no giro dentado do hipocampo⁴³. Por outro lado, cerca de metade das depressões cursam com hipercortisolismo, o que vem reforçar o papel do *stress* na patogenia da depressão⁴⁶. Nas experiências em ratos a indução da neurogênese hipocampal por estímulos ambientais conduz a um aumento de volume do giro dentado⁴². No entanto, estes resultados são obtidos em animais jovens, em que a neurogênese hipocampal proporciona um grande aumento do número de novos neurónios^{42,47}. Ora, no ser humano a neurogênese do adulto diminui com a idade, o que torna difícil a extrapolação destes resultados em laboratório. Mesmo assim existem estudos em humanos que sugerem que a magnitude da diminuição hipocampal se relaciona com a duração da depressão: quanto maior a duração da depressão, maior a perda hipocampal⁴⁸. Uma vez que a correlação entre perda de volume hipocampal e duração da depressão foi razoavelmente estabelecida, o mais provável é que o *stress* que predispõe à depressão seja o agente predominante da perda de volume hipocampal e não o contrário⁴⁹. Apesar disso, é possível que pequenas alterações estruturais também contribuam para o início da depressão, e que as reduções de volume vão progredindo com a evolução da doença⁴⁹. Alterações na neurogênese do hipocampo podem, potencialmente, explicar os sintomas cognitivos da depressão, nomeadamente ao nível da aprendizagem e da memória⁵⁰. Recentemente, vários estudos procuram estabelecer uma possível causalidade entre a aprendizagem, a memória e a formação de novos neurónios^{51,52}. Para Gould⁵³, é possível que os novos e imaturos neurónios sejam capazes de estabelecer mais conexões do que os neurónios maduros. Então, os novos neurónios representariam maior complexidade das redes cerebrais⁵⁴. A forma-

ção de novos neurónios pode ter como objectivo substituir neurónios antigos que quase já não tinham função. Este pode ser o mecanismo subjacente ao apagamento de algumas memórias e à formação de outras^{55,56}. Hoje sabe-se que não é a formação de novos neurónios mas sim a sobrevivência constante dos neurónios já formados que é importante na aprendizagem⁴³. O aumento da formação e sobrevivência de neurónios na camada granular do giro dentado do hipocampo acontece em ambientes laboratoriais complexos e treino em modelos de aprendizagem e memória³². É provável que as experiências de *stress* crónico se relacionem com aprendizagem e memória associadas às emoções negativas características da depressão, devido às ligações neurológicas entre hipocampo e amígdala⁵⁷. A este propósito, as melhorias de memória encontradas em doentes que receberam tratamento antidepressivo poderão, eventualmente, representar uma recuperação da plasticidade hipocampal⁵⁸. E, a persistência de algumas disfunções, mesmo após terem recebido tratamento antidepressivo, relativamente a controlos saudáveis, poderá reflectir os efeitos de longa duração das perdas neuronais prévias ao tratamento⁵⁹. Poderão, por sua vez, estas alterações explicar os sintomas afectivos da depressão? As duas grandes hipóteses parecem ser⁵⁰:

1) O facto de o hipocampo comunicar com outras estruturas neuroanatômicas também fundamentais na depressão (e.g., córtex pré-frontal; córtices cingulados e amígdala);

2) A possível existência de uma sequência que pode ser explicada da seguinte forma: os défices de memória declarativa dificultam a capacidade para discernir a causa e o efeito; esta dificuldade conduz à incapacidade para detectar o controlo e a acção; esta, por sua vez, aumenta a tendência para um sentimento generalizado de desamparo, que é um elemento básico na apresentação clínica da depressão⁵⁰.

Porém, como a neurogênese ocorre em regiões cerebrais muito específicas, é possível que não seja a causa das alterações volumétricas encontradas, por exemplo, no córtex cerebral de doentes com depressão⁶⁰. Também contra a teoria da neuroplasticidade, está o facto de muitas vezes o início da depressão ser razoavelmente súbito, o que não se coaduna completamente com alterações neuroplásticas que são processos mais lentos⁴². A neurogênese pode ser aumentada pelos seguintes factores: ambiente laboratorial complexo, exercício, aprendizagem dependente do hipocampo, estrogéneos, antidepressivos, electroconvulsivoterapia, lítio e rolipram. Pode ser diminuída por: *stress*, glicocorticóides⁶¹, idade e opiáceos⁶². Da teoria da neuroplasticidade resulta uma outra linha de

investigação, neste caso, sobre células estaminais (*stem cells*). Estas são caracterizadas por uma notável indiferenciação e capacidade de auto-renovação. Daí que possam desencadear uma mitose (divisão) simétrica, dando origem a outras duas células estaminais genotípica e fenotipicamente iguais à primeira. Ou originar uma mitose assimétrica, da qual resulta uma outra célula estaminal e uma célula diferenciada-neurónio ou glia⁶³.

Patogénese molecular e celular da depressão

O modelo da patogénese celular e molecular da depressão não é mais do que uma das *perspectivas* possíveis, através das quais nós podemos conceptualizar a teoria da neuroplasticidade⁶⁴. Trata-se de um paradigma que considera que, em condições patológicas, a função alterada de uma célula progenitora pode constituir o denominador comum às alterações da neurogénese do hipocampo e de outras áreas cerebrais⁴². Esta teoria concentra a sua atenção num conjunto de moléculas que funcionam em cascata, ou seja, cada factor neurotrófico a partir do momento em que aumenta a sua própria expressão, tem como efeito subsequente o aumento de expressão do factor imediatamente sucessor nessa sequência. Os dados mais recentes a partir do laboratório de Duman⁴² parecem sugerir a existência de uma cascata celular cuja sequência seria a seguinte: AMPc-MAPcinases-CREB-BDNF (Figura 1). Esta

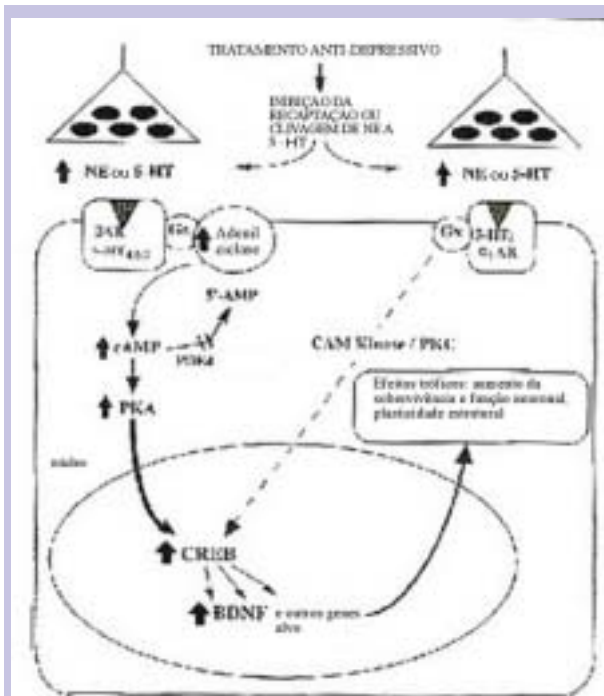


Fig 1- Patogénese molecular e celular da Depressão. Reproduzido a partir de Vaidya, VA, Duman, RS. Depression-emerging insights from neurobiology. British Medical Bulletin. 2001;57:61-79.

cascata seria unificadora de mecanismos como a reestruturação dendrítica, aumento da neurogénese hipocampal e aumento da sobrevivência das células do Sistema Nervoso Central⁴². Todas estas moléculas foram já implicadas na patofisiologia da depressão e, a partir desse momento, passaram a ser consideradas como alvos terapêuticos a atingir pela investigação na síntese dos psicofármacos antidepressivos. Várias investigações sugerem que o aumento da expressão destes elementos, é necessário para a acção terapêutica dos antidepressivos, o que vem acrescentar alguma evidência ao empirismo com que muitas vezes são administrados estes fármacos. Regressando à referida cascata, é crucial enfatizar que o BDNF é, de todos, aquele que tem um efeito antidepressivo mais potente²⁷.

AMPc

A administração crónica de antidepressivos aumenta a expressão de AMPc (adenosina mono-fosfato, cíclico), o qual dá início à cascata celular acima descrita. Estudos *in vitro* sugerem que a amplificação dessa cascata aumenta a diferenciação de novas células em neurónios mas não influencia a divisão da célula progenitora⁶⁵. Isto é, aumenta a sobrevivência mas não a proliferação. O rolipram é um inibidor específico de alta afinidade da PDE4 que é uma enzima responsável pela proteólise do AMPc²⁷. A desipramina tem capacidade para aumentar os níveis de noradrenalina, os quais activam receptores β -adrenérgicos relacionados com os mecanismos de acção do AMPc⁶⁶.

CREB

Estudos ainda não publicados chegam à conclusão que a expressão de CREB (*c-response element binding-protein*) aumenta paralelamente à maturação de novos neurónios⁶⁵. Um dado interessante, é o facto de um estudo ter determinado níveis baixos de CREB no córtex temporal de doentes com depressão que não estavam medicados na altura da morte⁶⁷. Relativamente ao seu aumento, um estudo sugere que o mesmo é capaz de produzir efeito antidepressivo em modelos animais da depressão⁶⁸. Por último, a administração crónica de diferentes classes de antidepressivos aumenta a expressão de RNAm da molécula CREB, de acordo com a duração de actuação dos antidepressivos. Não há qualquer aumento com a administração aguda nem com outros psicotrópicos⁶⁹.

BDNF

O stress diminui a expressão de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) hipocampal, do mesmo modo que uma infusão cerebral de BDNF no giro denteado do hipo-

campo exerce efeito antidepressivo nos ratos⁴². Os antidepressivos aumentam os níveis de BDNF e este, por si só, exerce efeito antidepressivo⁶⁹. O BDNF está aumentado nos doentes tratados com antidepressivos em relação aos doentes não medicados⁷¹. Este aumento só acontece com o tratamento crónico, o que é consistente com a acção terapêutica dos antidepressivos^{72,73}. O BDNF tem efeitos sinápticos importantes²⁷:

- 1) Aumenta de forma marcada a frequência espontânea de potenciais de acção nos neurónios do hipocampo;
- 2) Potencia circuitos inibitórios e excitatórios através de mecanismos diferentes;
- 3) Interfere na neuromodulação de inter-neurónios gabaérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos;
- 4) Estes efeitos sinápticos acontecem independentemente da sua acção ser aguda ou prolongada²⁷.

Outro ponto essencial, é a interacção do BDNF com o sistema serotoninérgico, o que nos permite relacionar um sistema sináptico já muito bem estudado (serotonina) com esta cascata. As interacções mais importantes são as seguintes⁴¹:

- 1) A infusão intra-cerebral de BDNF no neocórtex do rato aumenta o crescimento das fibras nervosas serotoninérgicas e a formação de novas sinapses, também no mesmo sistema;
- 2) Os ratos que têm expressão diminuída de BDNF apresentam degenerescência e perda da densidade das fibras serotoninérgicas. Curiosamente, esta alteração anatómica está associada, de forma estatisticamente significativa, com o comportamento agressivo;
- 3) A aplicação de BDNF *in vitro* produz uma *up-regulation* do fenótipo das células serotoninérgicas em cultura;
- 4) A activação de receptores 5-HT_{2a} regula *in vivo* e *in vitro* a expressão de BDNF⁴¹.

O BDNF exerce os seus efeitos antidepressivos quer por si só quer através do aumento da expressão de outros factores, que diminuem a morte dos neurónios e aumentam a sobrevivência destes⁷⁴.

Bcl-2

A cascata celular anteriormente descrita pode aumentar a sobrevivência dos neurónios por intermédio da diminuição da apoptose²⁷. Neste contexto, a proteína Bcl-2 (*B-cell lymphoma*) pode ser crucial, dado que é anti-apoptótica, ou seja, pró-sobrevivência. A Bcl-2 seria, neste esquema, o elemento molecular último da cascata AMPc-MAPcinases-CREB-BDNF. O BDNF teria como efeito final aumentar a expressão de Bcl-2. Esta molécula além de

ter propriedades anti-apoptóticas, tem também características neuroprotectoras contra estímulos nocivos como a isquemia-hipóxia, radicais livres de oxigénio e glutamato em excesso. Outros dados sugerem que a Bcl-2 tem, ao mesmo tempo, funções neurotróficas de crescimento neuronal, ramificação dendrítica e regeneração axonal⁷⁵. Outra cascata que é descrita como fundamental para a sobrevivência dos neurónios é aquela constituída pelos elementos ERK1/2-MAPcinases-Bcl-2⁷⁵. No entanto, o aumento da expressão de Bcl-2 não é o único mecanismo capaz de diminuir a apoptose. A activação da família de proteínas MAPcinases pode inibir a apoptose pela fosforilação do BAD (pró-apoptótico), inibindo, desta forma, a sua expressão⁷⁵. Na depressão bipolar, os estabilizadores do humor, lítio e valproato de sódio aumentam a expressão de Bcl-2 no córtex pré-frontal e no hipocampo. No caso da depressão, ainda não há estudos que provem que a Bcl-2 é aumentada por intermédio das diferentes classes de antidepressivos.

Apoptose e depressão

A apoptose que sempre foi considerada como exclusiva do neurodesenvolvimento, surge agora passível de acontecer para além desse limite. A activação desse processo através dos excessos de cálcio e glutamato que são comuns em algumas vias de *stress* é sólida do ponto de vista científico, embora ainda não demonstrada na depressão, em particular^{46,76}. Existe uma estreita associação entre as alterações glutamatérgicas e o desencadear da apoptose nas células do SNC⁷⁷. A esse respeito, convém salientar que as células que maioritariamente sofrem apoptose são as células gliais⁷⁸. Recorde-se que as células gliais são essenciais à actividade dos neurónios, através do fornecimento de glicose e oxigénio³⁰. No cérebro humano, existem 10-50 vezes mais células gliais do que neurónios⁷⁸. Esta redução no número de células gliais que acontece na depressão ocorre sem inflamação, o que significa que a perda é mesmo por apoptose e não por outro tipo de morte celular (necrose), porque a apoptose conduz ao desaparecimento das células sem deixar marca inflamatória⁷⁹ (Figura 2). Uma possível associação da apoptose às cascatas celulares do modelo da neuroplasticidade, poderia ser através da cadeia PI3K/PKB (elementos da família das MAPcinases), onde o PKB é capaz de induzir a inactivação de uma outra molécula que é o GSK-3 β . Esta última, no seu estado de activação inibe a transcrição de CREB e, deste modo, induz apoptose⁴¹. Ora, da inibição da acção inibitória do CREB, resulta a desinibição deste que, como foi referido, faz parte de uma cascata considerada importante para a sobrevivência neuronal (Figura 3). O GSK-3 β tem



Fig. 2 - A castanho, neurónio em apoptose com presença de dois corpos apoptóticos no seu interior. A azul, um neurónio integro. Reproduzido a partir de Fuchs, E. Czéh, B. Kole, MHP. Michaelis, T. Lucassen, P.J. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *European Neuro-Psychopharmacology*. 2004;14:481-490

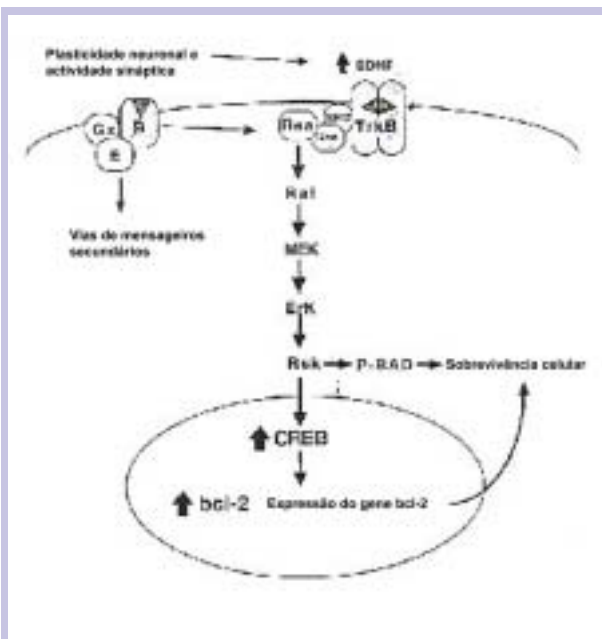


Fig. 3 - Cascata neurotrófica implicada na patogenia da Depressão. Reproduzido a partir de Duman, R.S. Malberg, J. Nakagawa, S. D'Sa, C. *Neuronal plasticity and survival in mood disorders*. *Biological Psychiatry*. 2000;48:732-739

sido estudado no contexto dos mecanismos de acção dos estabilizadores do humor na doença bipolar. Outro gene alvo que foi também sugerido como potencialmente implicado na fisiopatologia da depressão é o gene CGRP que é indutor da apoptose em resposta ao *stress* citotóxico no giro denteado do hipocampo⁸⁰. Um estudo⁸¹ de um grupo de investigação holandês verificou a presença de apoptose em 11 de 15 tecidos hipocampais *post-mortem* de doentes com depressão. Os achados consistentes com apoptose reportaram-se ao córtex entorrinal, subículo, e regiões CA1 e CA4 do hipocampo⁸¹. Mesmo assim, estes resultados tiveram uma baixa frequência e não foram encontrados em áreas compatíveis com risco de exposição aos glicocorticóides, produzidos através da activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal⁸¹. Os autores concluíram que, provavelmente, a apoptose teria uma contribuição minoritária nas perdas de volume do hipocampo observadas nos doentes com depressão⁸¹. Paradoxalmente, o mesmo grupo de investigação em 2004 obteve resultados bem diferentes. Ao dividirem na metodologia da investigação a amostra em dois grupos diferentes, em que uma é sujeita a *stress* crónico e outra a *stress* agudo, tentaram verificar alterações ao nível da proliferação celular e apoptose no giro denteado do hipocampo. O grupo sujeito a *stress* agudo teve diminuição da proliferação e aumento da apoptose, havendo reversão completa ao fim de um dia. O grupo sujeito a *stress* crónico teve diminuição da proliferação e da apoptose, tendo estas alterações revertido ao fim de três semanas. Provavelmente, aquando da exposição ao *stress* crónico, a apoptose diminuiu porque muitas células já teriam sofrido a morte celular sem deixar marcas, enquanto que uma menor quantidade das mesmas estaria no decorrer desse processo⁸². Relativamente ao *stress* agudo, é plausível que após a diminuição da proliferação tenha havido uma maior estimulação no sentido do aumento da apoptose, com o propósito de aumentar o *turn-over* celular para aumentar, de novo, a proliferação⁸². Tratar-se-ia, então, de uma resposta fisiológica de tipo contrário e adaptativo em relação às alterações despoletadas pelo *stress* (*vide, infra* apoptose fisiológica, no texto sobre a apoptose-1).

Neuroplasticidade e antidepressivos

O tratamento com antidepressivos influencia dois aspectos da neuroplasticidade que são a proliferação e a sobrevivência neuroniais^{27,57,83}. Os antidepressivos aumentam a neurogénese e diminuem a atrofia no hipocampo^{57,84} (Figura 4). O aumento da neurogénese é mesmo necessário para a acção dos antidepressivos⁸⁵. Vários estudos sugerem que a toma crónica de vários antide-

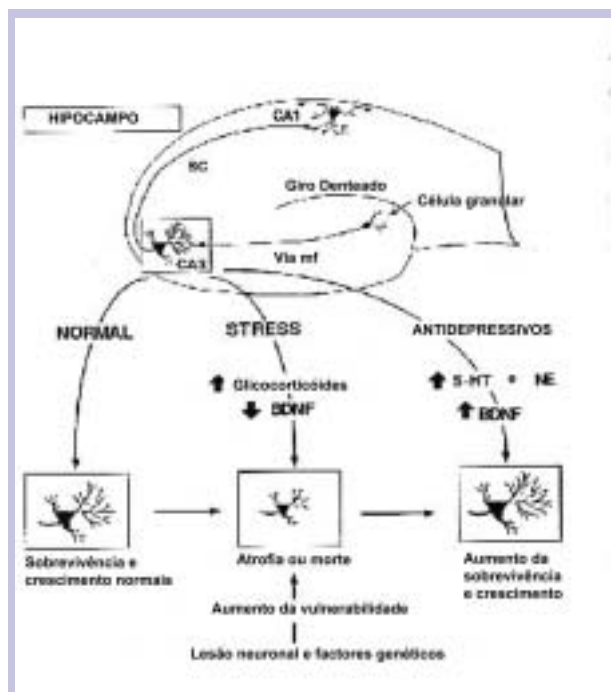


Fig. 4 - Propriedades neuroplásticas dos antidepressivos. Reproduzido a partir de Duman, RS. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. 1998;44:324-335

pressivos aumenta a neurogênese no córtex pré-limbico, o qual está implicado na neuropatologia da depressão como mostram os estudos *post-mortem* e imagiológicos⁵⁹. A fluoxetina, em particular, reverte a diminuição da neurogênese provocada pelo modelo animal de *desamparo aprendido*⁸⁶. Neste modelo animal da depressão, os ratos são submetidos a *stress* contínuo, sem interrupções, até que percam a capacidade de tentar escapar a esse estímulo aversivo. Um dado interessante no mecanismo de ação dos antidepressivos é que o aumento da neurogênese só é conseguido com tratamento crónico e não agudo⁸⁷. Este aumento da neurogênese ocorre apenas com a administração de antidepressivos e não com outros psicofármacos, o que permite inferir uma certa especificidade farmacológica dos antidepressivos⁵⁸. A tianeptina, por sua vez, permite bloquear a atrofia induzida pelo *stress* nas células piramidais CA3 do hipocampo³². A tianeptina, além de reverter a perda de volume hipocampal, tem efeitos neuroprotectores contra os processos de isquemia-hipóxia e efeitos adversos das citocinas pró-inflamatórias, embora não tenha acção protectora contra a excitotoxicidade (efeitos nocivos sobre as células) dos receptores NMDA do glutamato⁸⁸⁻⁹⁰. Ainda assim, torna-se imprescindível sublinhar que a tianeptina funciona, pelo menos em parte, de forma contrária aos outros antidepressivos, isto é, aumentando a recaptação de sero-

nina, diminuindo-a na fenda sináptica⁹¹. No que respeita ao sistema serotoninérgico, podemos referir que a administração de um agonista 5-HT1a também aumenta a neurogênese hipocampal³². Alguns estudos colocam em evidência a capacidade da serotonina aumentar a neurogênese através dos receptores 5-HT1a que, curiosamente, estão concentrados, em grande parte, no giro dentado do hipocampo⁹².

Outro aspecto relevante, é o facto de o receptor 5-HT1a ter efeito ansiolítico, e a depressão, frequentemente, ser precedida por ansiedade⁹². Por outro lado, um outro estudo ainda não publicado, sugere que a cetanserina, um bloqueador do receptor 5-HT2a, previne o *stress* que provoca remodelação dendrítica, o que faz pensar numa possível sequência serotonina-glutamato-receptores NMDA-*stress*⁵⁷. Uma questão importante é o facto de uma lesão no sistema serotoninérgico diminuir a proliferação da camada granular do hipocampo^{61,93}. Um dado que parece contrariar a hipótese dos efeitos neurotróficos dos antidepressivos é a recaída de doentes tratados com sucesso com SSRI que foram submetidos a uma depleção de triptofano. A explicação mais lógica é que a redução dos níveis sinápticos de serotonina podem, eventualmente, reduzir os níveis de BDNF, o que, por sua vez, pode diminuir a libertação de neurotransmissores^{27,94}. Em relação à electroconvulsivoterapia (ECT), foi realizado um estudo⁹⁵ baseado na análise de sintomas provocados por ECT. Sugeriu-se que a ECT não só proporciona aumento da regeneração nervosa no giro dentado do hipocampo, como aumenta o número de células endoteliais através de uma relação dose-dependente⁹⁵, o que nos permite concluir que as células endoteliais poderão ter um papel de suporte metabólico na formação de novos neurónios⁹⁵. Quando comparada com os seus análogos químicos, a ECT revela-se como o mais potente indutor da neurogênese do hipocampo⁹⁶. Outro trabalho⁹⁷, sugere que a ECT aumenta a expressão das proteínas MAPcinases no córtex pré-frontal e no hipocampo. Neste sentido, ao aumentar a expressão de factores neurotróficos, a ECT pode aumentar a proliferação celular no córtex pré-frontal mas não aumenta a neurogênese⁹⁸. Como resultado, aumentam as células endoteliais e os oligodendrócitos mas mantém-se o número de neurónios⁹⁸.

Apoptose e antidepressivos

Como já foi referido anteriormente, ainda não existem estudos que coloquem em evidência o facto de os antidepressivos aumentarem a expressão de Bcl-2. Por isso, tudo o que é possível fazer nesse sentido é, unicamente, especular que os antidepressivos ao aumentarem a expressão

dos elementos da cascata AMPc-MAPcinases-CREB-BDNF, aumentem também, por intermédio desses mesmos elementos, a expressão de Bcl-2. Se surgirem estudos que permitam sugerir uma associação estatisticamente significativa entre Bcl-2, alterações volumétricas e toma de antidepressivos, então, poderemos implicar, inequivocamente, a apoptose na patogénese e tratamento da depressão. Tal como referido anteriormente, esta molécula tem sido muito bem estudada no contexto da doença bipolar e dos estabilizadores do humor. Sobre apoptose e antidepressivos existem, até à data, muito poucos trabalhos sobre o tema. Um estudo recente¹⁰⁰ foi dos primeiros a sugerir que a tianeptina reduz significativamente a apoptose na camada granular do hipocampo e no córtex temporal. O mecanismo que os autores propuseram como aquele que melhor explicaria este efeito anti-apoptótico seria a propriedade da tianeptina em fosforilar os receptores de glutamato dos neurónios CA3 do hipocampo¹⁰⁰; para o córtex temporal não foi avançada qualquer hipótese. Outro estudo¹⁰¹, com o objectivo de avaliar a influência da separação materna no risco de desenvolver depressão, foram constituídos três grupos de ratos de laboratório: um grupo que não foi separado das respectivas mães (grupo de controlo); outro que foi separado durante sete dias; e um terceiro que foi separado durante sete dias mas que durante esse período recebeu injeções diárias de fluoxetina. Os resultados não podiam ser mais esclarecedores. No grupo que foi separado mas não medicado, a apoptose aumentou 220% relativamente ao grupo de controlo. No grupo separado mas, ao mesmo tempo, medicado com fluoxetina, a apoptose era menor que no grupo separado mas não medicado e algo próxima do grupo de controlo. Os resultados deste estudo sugerem que a fluoxetina aumenta a proliferação celular e reverte a apoptose no giro denteado do hipocampo nos casos de separação materna¹⁰¹.

DISCUSSÃO

A primeira questão que emerge deste artigo de revisão é sobre o tipo de apoptose que ocorre no contexto da depressão. Trata-se de um assunto muito complexo que tentaremos sintetizar da seguinte forma:

Parece haver apoptose fisiológica na morte de neurónios já desgastados, com função deteriorada e com decréscimo da capacidade de estabelecer conexões. Este tipo de apoptose é fundamental para um bom funcionamento do SNC e a sua não ocorrência poderá, hipoteticamente, estar implicada na fisiopatologia da depressão. Por outro lado, também, parece existir apoptose patológica em resposta ao *stress*. É possível que o *stress* tenha o duplo

efeito de diminuir a neurogénese e aumentar a apoptose dos neurónios mais recentes e imaturos.

A segunda questão a salientar corresponde ao facto da investigação da teoria da neuroplasticidade se focalizar de forma algo excessiva e, eventualmente redutora, no giro denteado do hipocampo, exigindo-se um maior aprofundamento na investigação de outras áreas cerebrais.

A terceira reflexão envolve os factores neurotróficos. Embora responsáveis pelo aumento da neurogénese, é necessário realizar mais estudos acerca das suas interacções com o sistema serotoninérgico. De todos, a Bcl-2 tem sido, praticamente, ignorada ao nível da investigação, ficando com um papel meramente teórico-conceptual.

O quarto ponto é o da extrapolação dos resultados em animais de laboratório para os seres humanos. A este propósito, é crucial ter em atenção que toda a analogia deve ser feita de forma muito cautelosa. Os estudos de imagem e *post-mortem* continuam a ser os mais fidedignos.

Como quinto e último ponto, é importante antever futuras investigações nesta área. A esse respeito, sugerem-se algumas linhas de investigação a seguir:

- 1) Estudar em particular as células gliais e clarificar melhor a interacção neurónio-glia;
- 2) Estudos de correlação estrutura-função, isto é, ter em conta a morfologia mas aprofundar a neurofisiopatologia dos circuitos cerebrais;
- 3) Estudos de correlação molécula-estrutura anatómica.

CONCLUSÃO

A hipótese da neuroplasticidade na fisiopatologia da depressão tem sido extensivamente estudada ao longo dos últimos anos. Trata-se de uma teoria que se tem vindo a impor de forma muito lenta mas, ao mesmo tempo, de maneira sólida. É de prever, ainda, alguma demora na completa compreensão dos diferentes modelos celulares subjacentes à neuropatologia da depressão. De facto, o modelo da fenda sináptica, ainda que válido, não é suficiente para explicar completamente o quadro clínico da depressão. Assim, a partir do momento em que se descobriu que a neurogénese ocorre no cérebro adulto, o estudo dos factores neurotróficos nela implicados reveste-se de enorme importância. É exactamente ao nível destes factores neurotróficos que a apoptose pode ser incluída no modelo da neuroplasticidade e, portanto, desempenhar um papel importante na etiopatogenia da depressão. A apoptose pode vir a ser, no futuro, considerada um paradigma primordial para uma mais completa compreensão da doença mental, não é por acaso que tem sido estudada, não só na depressão mas, também, nomeadamente na esquizofrenia, doença bipolar e *stress* pós-traumático.

BIBLIOGRAFIA

1. ARANTES-GONÇALVES F, SOARES-FORTUNATO JM: A apoptose. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa. Série III.* 2004; 9(1):13-18
2. ARANTES-GONÇALVES F, SOARES-FORTUNATO J: A importância da apoptose na esquizofrenia: mais um enigma? *Revista Portuguesa de Psicossomática.* 2005; 7(13/14): 219-229
3. PERDIGÃO C: Implicações clínicas dos novos conceitos em *Biologia Celular e Molecular.* *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa. Série III.* 2004;9(1): 3-4
4. DANIAL NN, KORSMEYER SJ: Cell Death: Critical Control Points. *Cell* 2004;116:205-219
5. NICHOLSON DW, THORNBERRY NA: Life and Death Decisions. *Science* 2003;299:214-215
6. YUAN YH, HORVITZ HR: A first insight into the Molecular Mechanisms of Apoptosis. *Cell* 2004;116:53-56
7. EVAN G, LITTLEWOOD T: A Matter of live and cell death. *Science* 1998;281:1317-1321
8. FESIK SW: Insights into programmed cell death through structural biology. *Cell* 2000;103:273-282
9. GRANVILLE DJ, CARTHY CM, HUNT DWC, MCMANUS BM: Apoptosis: Molecular Aspects of Cell Death and Disease. *Lab Invest* 1998;87:893-907
10. HENGARTNER M: Death by Crowd Control. *Science* 1998;281: 1298-1299
11. WILLIE AH: Apoptosis: an overview. *Brit Med Bull* 1997; 53(3):451-456
12. JACOBSON MD, Weil M, Raff MC: Programmed cell death in animal development. *Cell* 1997;88:347-354
13. MEIER P, FINCH A, EVAN G: Apoptosis in development. *Nature* 2000;407:796-801
14. DIXON SC, SORIANO BJ, LUSH RM, BORNER MM, FIGG WD: Apoptosis: Its role in the development of malignancies and its potencial as a Novel Therapeutic Target. *Ann of Pharmacoth* 1997;31:76-82
15. GREEN DR: Apoptotic Pathways: the roads to ruin. *Cell* 1998; 94:695-698
16. SAVILL J: Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Brit Med Bull* 1997;53:491-508
17. SCHULZE-OSTHOFF K, FERRARI D, LOS M, WESSELBORG S, PETER ME: Apoptosis signalling by death receptors. *Eur J Biochem* 1998;254:439-459
18. KUMAR S, VAUX DL: A Cinderella Caspase Takes Center Stage. *Science* 2002;297:1290-1291
19. LASSUS P, OPITZ-ARAYA X, LAZEBNIK H: Requirement for Caspase-2 in Stress Induced Apoptosis Before Mitochondrial Permeabilization. *Science* 2002;297:1352-1354
20. THORNBERRY NA, LAZEBNIK Y: Caspases: Enemies within. *Science* 1998;281:1312-1316
21. FINKEL E: The mitochondrion: is it central to apoptosis? *Science* 2001;292:624-626
22. GREEN DR, REED JC: Mitochondria and Apoptosis. *Science* 1998;281:1309-1311
23. MIGNOTTE BV: Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem* 1998;252:1-15
24. LI P, NIJIHAWAN D, WANG X: Mitochondrial Activation of Apoptosis. *Cell* 2004;116:57-59
25. ADAMS JM, CORY S: The Bcl-2 Protein family: Anbiters of cell Survival. *Science* 1998;281:1322-1325
26. BROWN R: The Bcl-2 family of proteins. *Brit Med Bull* 1997;53:466-477
27. MANJI H, QUEIROZ JA, SPORN et al: Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult to treat depression. *Biological Psychiatry* 2003; 53:707-742
28. SHELINE YI, SANGHAVI M, MINTUN MA, GADO M: Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neuroscience* 1999;19(12):5034-5043
29. SHELINE YI, WANG PW, GADO MH, CSERNANSKY GJ, VANNIER MW: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:3908-3913
30. RAJKOWSKA G: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry* 2000;48:766-777
31. STOCKMEIER CA, RAJKOWSKA G: Cellular abnormalities in depression: evidence from post-mortem brain tissue. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2004;6(2):185-197
32. DUMAN RS, MALBERG J, THOME J: Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry* 1999; 46:1181-1191
33. DUMAN RS: Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002;17:306-10
34. HABIB M: Bases neurológicas dos comportamentos. *Climepsi.* 1ª ed. Lisboa. 2000;173-196
35. VASTAG B: Cientistas descobrem conexões cerebrais entre as dores física e emocional. *JAMA (Port)* 2004;2:714-716
36. DELGADO PL: Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 2004;65:16-19
37. CASTRO-VALE I, DE SOUSA L, TAVARES MA, COELHO R: Knowing the amigdala: its contribution to psychiatry disorders. *Rev Port Psicossomática* 2002;4(1):173-186
38. VARANDAS P: O modelo da neuroplasticidade na depressão. *Saúde Mental* 2003;5(4):23-28
39. THOME J, PESOLD B, BAADER M et al: Stress differentially regulates synaptophysin and synaptotagmin expression in hippocampus. *Biological Psychiatry* 2001;50:809-812
40. WOLF ME, SUN X, MANGIAVACCHI S, CHAO SZ: Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. *Neuropharmacol* 2004;47:61-79
41. SCHLOSS P, HENN FA: New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. *Pharmacol Therapeutics* 2004;102:47-60
42. KEMPERMANN G, KRONENBERG G: Depressed new neurons?-Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression (Neuroscience Perspectives). *Biological Psychiatry* 2003;54:499-503
43. HENN FA, VOLLMAYER B: Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biological Psychiatry* 2004;56:146-150
44. GAGE FH: Neurogenesis in the adult brain. *J Neuroscience* 2002;22(3):612-613
45. GAGE FH: Structural plasticity of the adult brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2004;6:135-141
46. LEE AL, OGLE WO, SAPOLSKY RM: Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders* 2002;4:117-128
47. FOSSATI P, RADTCHENKO A, BOYER P: Neuroplasticity :

- from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:503-510
48. MALBERG JE, DUMAN RS: Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:1562-1571
49. DUMAN RS, NAKAGAWA S, MALBERG J: Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacol* 2001;25:836-844
50. SAPOLSKY RM: Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression?(Commentary). *Biological Psychiatry* 2004;56:137-139
51. VOGEL G: Depression drugs' powers may rest on new neurons. *Science* 2003;301:757
52. VOGEL G: New brain cells prompt new theory of depression. *Science* 2000;290:258-259
53. GOULD E, Gross CG: Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *J Neuroscience* 2002;22(3):619-623
54. KEMPERMANN G: Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neuroscience* 2002;22(3):635-638
55. NOTTEBOHM F: Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neuroscience* 2002;22(3):624-628
56. SILVA AJ, ELGERSMA Y, COSTA RM: Molecular and cellular mechanisms of cognitive function: implications for psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 2000;47:200-209
57. MCEWEN BS, MAGARINOS AM, REAGAN LP: Structural plasticity and tienapine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry* 2002;17(3):318-330
58. DUMAN RS: Depression: a case of neuronal life and death? (*Debates in Neuroscience*) 2004;56:140-145
59. REID IC, STEWART CA: How antidepressants work-new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Brit J Psychiatry* 2001;178:299-303
60. KODAMA M, FUJIOKA T, DUMAN RS: Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Neuropsychopharmacol* 2004;56:570-580
61. DUMAN RS, MALBERG J, NAKAGAWA S: Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Therapeutics* 2001;299:401-407
62. SAPOLSKY RM: Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archs Gen Psychiatry* 2000;57:925-935
63. CASTRO PM, COELHO T, SOARES-FORTUNATO J: Células estaminais no cérebro adulto de mamífero. *Rev Port Psicossomática* 2004;6(2):83-98
64. COYLE JT, DUMAN RS: Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron* 2003;38:157-160
65. DUMAN RS, MALBERG J, NAKAGAWA S, D'SA C: Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry* 2000;48:732-739
66. FUJIMAKI K, MORINOBU S, DUMAN RS: Administration of a AMPc phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induction of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacol* 2000;22:42-51
67. DUMAN RS: Synaptic plasticity and mood disorders. *Molecular Psychiatry* 2002;7:29-34
68. CHEN ACH, SHIRAYAMA Y, SHIN KH, NEVE RL, DUMAN RS: Expression of the AMPc response element binding protein(CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biological Psychiatry* 2001;49:753-762
69. NIBUYA M, NESTLER EJ, DUMAN RS: Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein(CREB) in rat hippocampus. *J Neuroscience* 1996;16(7):2365-2372
70. VAIDYA VA, DUMAN RS: Depression-emerging insights from neurobiology. *Brit Med Bulletin* 2001;57:61-79
71. CHEN B, DOWLATSHAHI D, MACQUEEN GM, WANG JF, YOUNG LT: Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry* 2001;50:260-265
72. NIBUYA M, MORINOBU S, DUMAN RS: Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neuroscience* 1995;15(11):7539-7547
73. COPPELL AL, PEI Q, ZETTERSTROM TSC: Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacol* 2003;44:903-910
74. SHIRAYAMA Y, CHEN ACH, NAKAGAWA S, RUSSELL DS, DUMAN RS: Brain derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioural models of depression. *J Neuroscience* 2002;22(8):3251-3261
75. CHARNEY DS, DEJESUS G, MANJI HK: Cellular plasticity and resilience and the pathophysiology of severe mood disorders. *Dialogues in clinical neurosciences* 2004;6(2):217-223
76. MARGOLIS RL, CHUANG DM, POST RM: Programmed cell death: implications for neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 1994;35:946-956
77. SAPOLSKY RM: The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry* 2000;48:755-765
78. FUCHS E, CZÉH B, KOLE MHP: Michaelis, T. Lucassen, PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:481-490
79. DUMAN RS, CHARNEY DS: Cell Atrophy and loss in major depression. *Biological Psychiatry* 1999;45:1083-1084
80. MCEWEN BS: Structural plasticity of the adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2004;6(2):119-133
81. LUCASSEN PJ, MULLER MB, HOLSBOER F et al: Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 2001;158:453-468
82. HEINE VM, MASLAM S, ZARENO J, JOELS M, LUCASSEN PJ: Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *Eur J Neuroscience* 2004;19:131-144
83. HARVEY BH, MCEWEN BS, STEIN DJ: Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biological Psychiatry* 2003;54:1105-1117
84. DUMAN RS: Genetics of childhood disorders: XXXIX. Stem cell research, part 3: regulation of neurogenesis by stress and antidepressant treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(6):745-748
85. SANTARELLI L, SAXE M, GROSS C et al: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioural effects of antide-

pressants. *Science* 2003;301:805-809

86. MALBERG JE, DUMAN RS: Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:1562-1571

87. MALBERG JE, EISCH AJ, NESTLER EJ, DUMAN RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neuroscience* 2000;20(24): 9104-9110

88. FUCHS E, CZÉH B, MICHAELIS T, BIURRUN G, WATANABE T, FRAHM J: Synaptic plasticity and tienapine: structural regulation. *Eur Psychiatry* 2002;17(3):311-17

89. PLAISANT F, DOMMERGUES MA, SPEDDING M, CECHELLI R, BRILLAULT J, KATO G: Neuroprotective properties of tienapine: interactions with cytokines. *Neuropharmacol* 2003;44:801-809

90. COSTA E SILVA JA: From restoration of neuroplasticity to the treatment of depression: clinical experience. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:511-521

91. SAPOLSKY RM: Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proctland New York Academy of Sciences* 2001; 98(22):12320-12322

92. JACOBS BL, VAN PRAAG H, GAGE FH: Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry* 2000;5:262-269

93. DUMAN RS: Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biological Psychiatry* 1998;44:324-335

94. D'SA C, DUMAN RS: Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar disorders* 2002;4:183-194

95. HELLSTEN J, WENNSTROM M, BENGZON J, MOHAPEL P, TINGSTROM A: Electroconvulsive seizures induce endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus. *Biological Psychiatry* 2004;55:420-427

96. MALBERG JE: Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *Rev Psychiatr Neurosci* 2004;29(3):196-205

97. KODAMA M, RUSSELL DS, DUMAN RS: Electroconvulsive seizures increase the expression of MAP kinase phosphatases in limbic regions of rat brain. *Neuropsychopharmacol* 2004; 1-12

98. GRONIER BS, RASMUSSEN K: Electrophysiological effects of acute and chronic olanzapine and fluoxetine in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience (Letters)* 2003;349:196-200

99. MADSEN TM, YEH DD, VALENTINE GW, DUMAN RS: Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacol* 2004;1-8

100. LUCASSEN PJ, FUCHS E, CZÉH B: Antidepressant treatment with tienapine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biological Psychiatry* 2004;55:789-796

101. LEE HJ, KIM JW, YIM MJ et al: Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. *Molecular Psychiatry* 2001;6:725-728

