

# Avances en la terapéutica molecular de la depresión

X. Páez, L. Hernández, T. Baptista

## ADVANCES IN THE MOLECULAR TREATMENT OF DEPRESSION

**Summary.** Aims. *The objective of this study is to survey present and future antidepressant drug therapy based on the progress made in the field of biotechnology. Development. The simplistic and mistaken view that one single system of neurotransmission is altered in depression and that there is, therefore, just one single treatment has changed. Molecular biology and Genetics have enabled us to determine other possible chemical alterations in the brain, beyond the sole participation of the monoaminergic modulation systems, which is the classical hypothesis. In this paper we describe the evidence for the relations between depression and the therapeutic effect the classical antidepressants have on: 1. The peptidergic system of the corticotropin-releasing hormone, cortisol and the functional state of its receptors; 2. Intracellular signalling systems such as cAMP on transcription factors like CREB and neurotrophins; 3. The immune system and cytosines; 4. Glutamate transmission; and 5. The neuropeptidergic system of substance P, neuroactive steroids and the neuroglia. This has allowed other biochemical hypotheses about depression and the possibility of new treatments to be put forward. Conclusions. We are still not certain about the exact cause or the processes that determine mental illnesses such as depression or how improvements are achieved with the antidepressants we currently have available. Nevertheless, biotechnology is expected to be a great help in advancing towards a better understanding of the interrelations between the nervous, immune and endocrine systems, with their intracellular cascades and final outcomes in genetic expression and protein function, in depression. This will enable more efficient, more selective and faster-acting drugs to be developed and, in the future and with the help of psychogenomics, even make it possible to produce tailor-made medication for each patient. [REV NEUROL 2003; 37: 459-70]*

**Key words.** Affective psychosis. Biotechnology. cAMP response element binding protein (CREB). Corticotrophin-releasing hormone (CRH). Cytosines. Monoamines.

### ¿QUÉ ES LA DEPRESIÓN?

#### *Clinica, alteraciones bioquímicas y alteraciones morfológicas*

La depresión a la que nos referiremos es la llamada depresión mayor, y no la reacción depresiva que ocurre en respuesta a eventos adversos en la vida del individuo. La depresión es una enfermedad mental, con frecuencia subdiagnosticada y subtratada, que afecta a millones de personas (17-20%), predominantemente mujeres, y causa graves pérdidas económicas por incapacidad, además de ser un factor de riesgo para otras enfermedades como la cardiopatía isquémica [1-3]. Se caracteriza por una alteración principal en el afecto, con episodios que pueden durar varias semanas o meses. Los pacientes sufren de incapacidad para experimentar placer y pérdida de interés en todo, con sentimientos de infravaloración y culpa y déficit cognitivos, junto con alteraciones del apetito, el sueño y el deseo sexual. Clínicamente, la depresión mayor comprende diversos subtipos bien caracterizados (p. ej., depresión unipolar, bipolar, posparto, o en la esquizofrenia). Para los efectos de esta revisión, nos ocuparemos de los avances del conocimiento en la neurobiología de la depresión y su tratamiento en general, y se hace la salvedad que las variantes clínicas probablemente puedan tener un diferente patrón de alteraciones moleculares y una diferente respuesta a la terapéutica que, ojalá, se logren dilucidar en el futuro.

La depresión, como dice Sapolsky, es una alteración biológica real más que alguna suerte de fallo en la fortaleza o en el espíritu [4]. Desde hace décadas, se sabe que en la depresión hay alteraciones endocrinas parecidas a las producidas por el estrés crónico, un estado de hiperactividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal

(HPA) demostrado por un exceso de la secreción hipotalámica de hormona liberadora de la corticotropina (CRH) y un exceso de secreción de ACTH de la hipófisis anterior, que lleva a un aumento de la secreción de cortisol por la glándula adrenal con pérdida de su ritmo circadiano [5]. La razón de la hiperactividad del eje HPA en la depresión no se conoce, pero pueden interactuar factores genéticos y ambientales para inducirla. Tiene que existir una susceptibilidad o predisposición genética, que no necesariamente lleva a la manifestación clínica, a menos que existan factores ambientales que amplifiquen los efectos de los genes [6].

En la depresión mayor se da una respuesta anormal al test combinado de supresión con dexametasona y CRH, el cual tiene una sensibilidad de más del 80% en detectar una desregulación del eje HPA. La respuesta normal es una supresión de la liberación de ACTH y cortisol, mientras que en los deprimidos ocurre lo contrario. Esto evidencia un fallo en la retroalimentación negativa normal sobre el eje HPA. La dexametasona, un corticosteroide exógeno, actúa en las células corticotropas sobre receptores de glucocorticoides (RG). Estos receptores son factores de transcripción que actúan sobre elementos de respuesta negativos en la región promotora del gen de la proopiomelanocortina (macromolécula peptídica precursora de la ACTH) e inhiben la expresión del gen y, por tanto, la síntesis y liberación de ACTH y la consecuente reducción del cortisol. La respuesta inapropiada a la dexametasona significa que hay una función alterada de los RG, que puede ser primaria genética, o secundaria por aumento de la secreción de ACTH y cortisol, que lleva a la desensibilización de los RG. La administración de CRH posterior a la dexametasona en estos pacientes produce un aumento todavía mayor de liberación de ACTH, con la consiguiente mayor activación del eje HPA [5]. Los individuos con riesgo por una carga genética familiar para la depresión tienen una respuesta anormal a este test. Están en marcha estudios prospectivos para saber si estos individuos realmente están predispuestos a desarrollar depresión [7].

Las técnicas de imágenes de alta resolución en pacientes deprimidos han mostrado cambios morfológicos cerebrales, especialmente en áreas del sistema límbico que se interconectan estrechamente. La

Recibido: 05.02.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 27.05.03. Laboratorio de Fisiología de la Conducta. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Ximena Páez. Apartado 109. Mérida 5101<sup>a</sup>. Venezuela. E-mail: pacap@ing.ula.ve

© 2003, REVISTA DENEUROLOGÍA

pérdida de volumen en el hipocampo es un cambio característico. En los deprimidos y en modelos animales de depresión, la atrofia hipocampal podría explicar el déficit cognitivo que hay en la enfermedad [4,8-10]. También se ha encontrado una disminución del volumen de la corteza orbitofrontal de los deprimidos *in vivo* [11]. Hay evidencias histopatológicas de alteraciones tanto de neuronas como glía, lo que apoya los hallazgos con neuroimágenes [12,13].

A pesar de las evidencias a favor de una posible base genética y de alteraciones estructurales cerebrales y neuroendocrinas en la enfermedad, todavía no se han identificado con certeza mecanismos genéticos y neurobiológicos únicos que expliquen la etiopatogenia de la enfermedad, ni cómo los antidepresivos (AD) ejercen sus efectos terapéuticos [3].

### **Hipótesis monoaminérgica de la depresión**

A mediados del siglo xx se observó que ocurrían cambios en el estado de ánimo de los pacientes que recibían fármacos que afectan a la transmisión monoaminérgica. La reserpina agota las monoaminas neuronales y produce depresión; los inhibidores de la MAO evitan la degradación de monoaminas y mejoran el ánimo; y los tricíclicos desarrollados inicialmente como antihistamínicos y sedantes mejoran la depresión al bloquear la captación de monoaminas en el terminal axónico. Esta observación fue un hallazgo muy afortunado, que permitió disponer de fármacos efectivos en el tratamiento de la depresión, aunque se estuviera lejos de conocer la causa de la enfermedad. Este hecho hizo que se enunciara la hipótesis monoaminérgica de la depresión, sobre la base de los mecanismos de acción conocidos de estos fármacos. En la depresión habría una disminución de noradrenalina (NA) o serotonina (5-HT) o de ambas, y al corregirle con fármacos que aumentan la transmisión monoaminérgica, se lograría mejorar al paciente. Sin embargo, nunca hubo evidencias de déficit en la transmisión monoaminérgica en los deprimidos. Ésta fue una buena hipótesis durante varias épocas, pero que, por ser tan simplista, dejó sin contestar interrogantes fundamentales, de los cuales, quizá sea el más importante por qué el efecto terapéutico es retardado, cuando la acción farmacológica de los AD tradicionales es inmediata. Esto deja la posibilidad de que ocurran muchas cosas desde que se inicia el tratamiento hasta que, varias semanas después, aparece la mejoría clínica. El retardo en el comienzo de la acción de los AD podría explicarse por la activación de autorreceptores inhibidores en neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, lo que, inicialmente, atenuaría los efectos de los AD sobre los niveles de transmisores en las sinapsis; pero, con el tiempo, estos receptores se desensibilizarían y permitirían la emergencia de la respuesta antidepressiva [14]. Probablemente, los sistemas moduladores neuroquímicos involucrados no sean sólo los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Hoy se sabe bien que los distintos sistemas moduladores no funcionan aisladamente, sino que en una misma neurona coexisten monoaminas y péptidos, que hay coexistencia de receptores para diferentes transmisores, así como comunicación cruzada entre las diversas cascadas intracelulares de segundos mensajeros. Esto ha llevado a proponer diferentes hipótesis que intentan explicar la patogénesis de la depresión y, por tanto, llevar al diseño de AD que pudieran ser más específicos, actuar más rápido y producir menos efectos colaterales.

## **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO TRADICIONAL**

### ***Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO***

Descubiertos por azar hace medio siglo, estos fármacos han sido definitivamente efectivos en producir mejoría en los pacientes

deprimidos; por esa razón, se han usado hasta ahora. Su efecto típico es aumentar inmediatamente la función monoaminérgica. Sin embargo, esta acción debe conducir a producir y mantener adaptaciones cerebrales específicas responsables de su beneficio terapéutico semanas después [15]. Los tricíclicos, además de bloquear la recaptación de las monoaminas, bloquean los sitios receptores colinérgicos, histaminérgicos y  $\alpha_1$ -adrenérgicos, interactúan con otros medicamentos y producen una serie de efectos indeseables, como efectos anticolinérgicos, alteraciones autonómicas y cardiovasculares y propensión a las convulsiones [16,17]. Los inhibidores de la MAO son ahora AD de tercera línea, que pueden causar una potenciación monoaminérgica indeseable por la acción de las aminoras exógenas (dieta), cuya degradación enzimática también inhiben. Por estos efectos colaterales, se evitan en pacientes con problemas cardiovasculares o en ancianos y se reserva su uso para pacientes refractarios a otros fármacos [1,2].

### ***Nuevos antidepresivos***

En la década de los ochenta se comienzan a desarrollar fármacos de estructura diversa, tan efectivos como los anteriores, pero con menos efectos colaterales, y con los que se intenta obtener una acción terapéutica más rápida, aunque en esencia también se basan en aumentar la disponibilidad de monoaminas en las sinapsis [2,15,16]. Nestler afirma que, a pesar del enorme desarrollo tecnológico, ha habido una relativa ausencia de avances en la terapia antidepressiva, y no ha existido una presión efectiva en la industria para continuar con la búsqueda de fármacos eficientes y rápidos, debido a los astronómicos beneficios obtenidos con los inhibidores de la recaptación de la 5-HT, fármacos de fácil manejo y pocos efectos colaterales, pero todavía con retraso en su acción terapéutica [18].

### ***Inhibidores selectivos de la recaptación de la 5-HT, la NA o ambas***

- ***Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS)***. Entre estos están la fluoxetina—que apareció en 1988 y se convirtió en uno de los medicamentos de mayor venta en el mundo—, la sertralina, la paroxetina y el citalopram, entre otros. Estos AD tienen menos efectos colaterales, no causan alteraciones cardiovasculares ni tienen efectos anticolinérgicos ni causan ganancia de peso relevante, y han reemplazado a los tricíclicos como fármacos de primera línea, especialmente en los ancianos [2,16]. Sin embargo, puede presentarse el ‘síndrome de serotonina’, que puede llegar hasta el coma, cuando se da ISRS en dosis altas o en combinación con inhibidores de la MAO [1]. Actualmente, se da importancia al uso de ISRS en esquemas en los que su efecto se complementa por interacciones sobre otros receptores por el mismo fármaco o por la combinación con otro tipo de fármaco [19]. Por ejemplo, la combinación de paroxetina con pindolol (antagonista de autorreceptores inhibidores 5-HT<sub>1A</sub>) se ha usado para obtener un comienzo de acción más rápido [2,20]; en casos de depresión resistente al tratamiento, la combinación de un ISRS como la fluoxetina con antipsicóticos atípicos, como la olanzapina, se demuestra que posee una mayor eficacia clínica y un comienzo de acción más rápido [21]. Se espera desarrollar fármacos que actúen directamente sobre blancos más específicos, como receptores 5-HT (agonistas de 5-HT<sub>1A</sub> o antagonistas de 5-HT<sub>2</sub>), que podrían ser de más utilidad [22].
- ***Inhibidores selectivos de la recaptación de NA***. Son fármacos más recientes, como la reboxetina. Se han comunicado res-

puestas terapéuticas más rápidas en modelos animales con la combinación de reboxetina y sertralina [23], pero tiene efectos adversos más importantes que los ISRS [2].

- *Inhibidores selectivos de la recaptación dual de 5-HT y de NA.* La venlafaxina es la primera en esta nueva clase de AD, con menos efectos indeseables y un comienzo rápido de la acción terapéutica, útil en pacientes con depresión refractaria a otros tratamientos, y con mayor tasa de remisión que con los inhibidores de recaptación de 5-HT [15,24-26].

#### *Antidepresivos atípicos*

Son fármacos con diferentes perfiles neuroquímicos. Algunos representantes de esta categoría son la tianeptina, un efectivo antidepresivo usado en Europa que, al contrario de lo que hacen la fluoxetina y similares, aumenta la recaptación de 5-HT; además, su acción se ha relacionado con la modulación de la transmisión glutamatérgica [27]. Este es un ejemplo que demuestra la debilidad de la hipótesis monoaminérgica por déficit de monoaminas. Tampoco los fármacos que facilitan la transmisión noradrenérgica o serotoninérgica, como la cocaína, son AD. Hay AD como el bupropión que actúan sobre sistemas diferentes al de la NA y la 5-HT. Este fármaco inhibe la recaptación de la dopamina [18]. La nefazodona inhibe la recaptación de 5-HT y tiene un potente antagonismo sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. La mirtacepina, que es de los más recientes AD, derivada de la mianserina, tiene un efecto antagonista  $\alpha_2$  en las neuronas noradrenérgicas que hace aumentar la liberación de NA, la que, al actuar sobre los receptores  $\alpha_1$  en neuronas 5-HT, hace aumentar la liberación de 5-HT. Este fármaco también inhibe los heterorreceptores  $\alpha_2$  de las terminales 5-HT y evita el efecto inhibitorio de la NA sobre la liberación de 5-HT. Al mismo tiempo, inhibe a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, y evita así un indeseable exceso de transmisión serotoninérgica [2,17]. La mirtacepina ha mostrado ser efectiva, y bien tolerada y es considerada como un antidepresivo de primera línea por algunos. Los estudios preliminares muestran que su efecto inicial es más rápido que el de los inhibidores de la recaptación de 5-HT [28].

#### *Otros antidepresivos*

La popularidad de la medicina alternativa ha hecho crecer el uso de plantas con efectos medicinales; algunas con acción antidepresiva, como la hierba o flor de san Juan (*St. John's wort*) o *Hypericum perforatum*. Su ingrediente activo, la hiperforina, inhibe la recaptación no sólo de las monoaminas 5-HT, NA y dopamina, sino de los aminoácidos glutamato y GABA. Es eficaz como antidepresivo y tiene pocos efectos adversos, pero también tiene un efecto clínico retardado. Esta planta tiene efectos similares, pero menos potentes, que la imipramina sobre la expresión de genes implicados en la regulación del eje HPA [29]. En vista de su eficacia y seguridad, algunos la recomiendan como de primera elección para tratar la depresión leve a moderada [30].

En general, todos los AD disponibles, a pesar de sus diferentes estructuras químicas, afectan a la actividad monoaminérgica y tienen efectos indeseables; incluso los más rápidos tardan un mínimo de dos semanas en iniciar su efecto terapéutico, no son efectivos en un 30% de los enfermos y no se sabe realmente mediante qué mecanismos de acción mejoran la depresión. Estos fármacos no son aún los AD ideales; por tanto, es preciso continuar la búsqueda de nuevos AD [31,32]. Una de las estrategias actuales para enfrentar la respuesta parcial o la no respuesta a la terapia antidepresiva es actuar simultáneamente sobre los sistemas noradrenérgico y

serotoninérgico y cambiarse a una diferente clase de AD con acción dual o con un mecanismo diferente [33].

### **AVANCES DE LA BIOTECNOLOGÍA APLICADOS AL ESTUDIO DE LA DEPRESIÓN Y AL DISEÑO DE NUEVOS ANTIDEPRESIVOS**

Mientras no se conozcan a fondo los mecanismos que subyacen a la génesis de las enfermedades neuropsiquiátricas, mal puede su tratamiento ser racional, efectivo, rápido y con un mínimo de efectos colaterales.

Sin embargo, la visión inicial simplista y errónea de un único sistema neurotransmisor alterado, una enfermedad y, por tanto, un único tratamiento, ha cambiado. La aplicación de los avances de la biotecnología en la depresión ha ampliado el conocimiento de los posibles desequilibrios químicos en el cerebro más allá de la participación de los sistemas moduladores monoaminérgicos. La aparición de nuevas hipótesis y la búsqueda complementaria de nuevos fármacos ha ocurrido gracias a las técnicas de genética y biología molecular, como, por ejemplo, el uso de los microarreglos (*microarrays*) o chips de ADN para buscar polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP), las búsquedas de compuestos en las bibliotecas genéticas y el uso de ratones mutantes, entre otras [17]. Los nuevos fármacos involucran a otros sistemas neuroquímicos: peptidérgicos como el de la CRH, sistemas aminoacidérgicos como el glutamatérgico, e incluso al mismo sistema inmunitario en el cerebro, además de actuar sobre los mecanismos de transducción de señales intracelulares que terminan en cambios en la expresión genética de proteínas; por ejemplo, modulan receptores para la CRH, receptores glutamatérgicos, o sistemas de cascadas intracelulares de señales, todos ellos terapéuticos potenciales en la depresión [34,35]. Sin embargo, las técnicas disponibles para el estudio del cerebro humano todavía carecen de varios órdenes de magnitud de resolución espacial y molecular que se requerirían para estudiar los mecanismos patogénicos relevantes en la depresión [18].

#### *Nuevas hipótesis de la depresión*

Han surgido nuevas hipótesis que se basan en la alteración de la regulación del eje HPA y el hipocampo y que implican a una serie de factores como el CRH, los glucocorticoides (GC), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la proteína que se enlaza al elemento de respuesta al AMPc (CREB), entre otros, para explicar la depresión y la acción de los medicamentos AD. Hay artículos recientes que implican al núcleo *accumbens*, la amígdala, el hipotálamo y la corteza frontal en la depresión, además del hipocampo. Finalmente, también se intenta identificar genes que hacen al sujeto vulnerable o resistente a la enfermedad o al tratamiento, para tener una visión más completa de lo que es la depresión [36].

#### *La CRH y el receptor corticosteroide*

Se ha propuesto que las influencias genéticas y ambientales causan alteraciones del humor cuando actúan, principalmente, sobre el eje HPA [6,37]. En la depresión, las alteraciones endocrinas se caracterizan por una hiperactividad este eje, como ocurre en el estrés crónico. Hay aumento de la liberación hipotalámica de CRH, aumento de liberación de ACTH de la hipófisis anterior y aumento de la liberación de cortisol de la corteza adrenal, y una respuesta anormal al test combinado de supresión de dexametasona/CRH. Unos análisis recientes más finos revelan un deterioro en la función del RG en áreas cerebrales específicas, lo que para

algunos es el defecto central en la depresión que da como resultado, finalmente, una serie de cambios en la expresión genética y en la producción de neurotransmisores [7]. Como consecuencia de este defecto de los RG, bien sea genético o adquirido por un fallo en la adaptación al estrés, el eje HPA se hiperactiva y hay una excesiva liberación de neurohormonas como la CRH [5,7,37]. Los RG, abundantes en el hipotálamo, controlan negativamente la expresión genética y la liberación de CRH; por tanto, si los RG son defectuosos, se espera una hipersecreción de CRH [5]. Precisamente, Nemeroff et al ya comunicaron en 1984 este aumento de CRH en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes deprimidos [38]. La disminución de uniones de CRH en la neurona de la corteza prefrontal encontrada posteriormente se explicaría por la desensibilización de los receptores CRH por un exceso de CRH [39].

La CRH es el principal mensajero cerebral, coordina las respuestas endocrinas, autonómicas, inmunitarias y conductuales al estrés y se cree que es responsable de la patología endocrina en la depresión y de sus principales alteraciones conductuales [39]. La inyección de CRH en el cerebro de animales produce efectos conductuales tales como insomnio, disminución del apetito, disminución del interés en el sexo y ansiedad, que son parecidos a los que ocurren en la depresión. Las técnicas genéticas han permitido, en ratones ansiosos, disminuir la síntesis de CRH impidiendo la traducción del ARNm de la CRH, con lo que se reducía la ansiedad. Estas técnicas han permitido también obtener ratones transgénicos que sobreexpresan CRH y sirven de modelos de ansiedad. La CRH actúa sobre dos tipos de receptores, CRH1 y CRH2, que tienen una distribución diferente, lo que sugiere que median diferentes funciones. En ratones mutantes se ha mostrado que el receptor CRH1 es el que media la conducta de ansiedad y, por tanto, se convierte en el blanco terapéutico en la depresión [5,6]. El cortisol, además de controlar negativamente la liberación de CRH del hipotálamo, también suprime la secreción de ACTH de la hipófisis al inhibir la expresión de proopiomelanocortina, precursora de la ACTH. El aumento de ACTH en la depresión también se explica por unos RG defectuosos en la hipófisis [5,17].

El hipocampo ejerce un efecto inhibitorio sobre el hipotálamo –regula la producción de CRH hipotalámica– y es una de las regiones con alto contenido de receptores paracorticoides, especialmente RG. En la depresión hay una respuesta disminuida del hipocampo al exceso de cortisol circulante que se ha atribuido también a una disminución del número o a un defecto de la función de los RG. El aumento de la CRH en el cerebro y la disminución de la regulación negativa del sistema HPA característicos del estrés hacen al cerebro especialmente vulnerable a la depresión. Nemeroff encontró una relación entre las experiencias traumáticas ocurridas en la niñez y el desarrollo de depresión en la vida adulta, muestra de la clara relación entre eventos estresantes y episodios depresivos [37,40,41]. Las ratas que reciben mucho cuidado maternal cuando son crías expresan más RG en el hipocampo y menos CRH en el hipotálamo, y exhiben menos ansiedad de adultos. Al parecer, más RG eufuncionantes hacen al animal más apto para manejar el estrés del adulto. La influencia maternal puede sustituirse por estímulos táctiles que activan las entradas ascendentes serotoninérgicas al hipocampo, y la 5-HT dispara un aumento duradero de la expresión del gen del RG. Cuando los GC se unen al RG reprimen la inducción de la transcripción de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>; esta acción negativa de los GC sobre la señalización serotoninérgica en el cerebro puede tener que ver con la fisiopatología de la depresión [42]. Un ratón mutante sin receptor CRH1 tiene una respuesta aumentada de la 5-HT hipo-

campal al estrés, lo que hace pensar que los antagonistas del receptor CRH1 aumentarían la transmisión serotoninérgica, lo que indica que la hipótesis del RG con un aumento de la actividad CRH y la hipótesis de la depresión relacionada con la 5-HT son complementarias más que excluyentes [7]. Se ha demostrado en animales de experimentación un aumento de la expresión genética de los RG en el hipocampo, que ocurre en respuesta a un aumento de 5-HT a largo plazo. Parece que hay una estrecha relación entre la 5-HT y los GC y la expresión genética de sus receptores, todo lo cual se ha relacionado con la génesis de la depresión.

#### *Efectos de los antidepresivos tradicionales.*

Nuevas acciones de los AD tradicionales se observan ahora a la luz de las nuevas hipótesis de la depresión, que intentan explicar su eficacia terapéutica semanas después, que va más allá de su acción farmacológica inmediata sobre los receptores de membrana, que lleva a un aumento de la transmisión monoaminérgica. Así, parece que los mecanismos relevantes inducidos por esos fármacos se ejercen sobre las cascadas de señales intracelulares y los procesos de adaptación relacionados con cambios en los perfiles de expresión de una serie de genes [17].

La normalización de la función neuroendocrina, luego del tratamiento antidepresivo crónico, es un prerrequisito para la remisión estable del cuadro depresivo [43]. Los AD tricíclicos y los bloqueadores de la recaptación de 5-HT reducen la concentración de cortisol, ACTH y CRH. La recuperación inicial del eje HPA con fluoxetina parece estar mediada por la restauración de la retroalimentación negativa de los GC sobre los niveles de ACTH [44]. Los RG se distribuyen en muchas áreas cerebrales, pero, en especial, en el hipocampo, el hipotálamo e y la hipófisis. El aumento de la función receptora de los RG es uno de los eventos precoces de la acción antidepresiva. Este aumento no es necesariamente un aumento del número de RG, sino la optimización de la eficiencia de su señal una vez que se activan por su ligando y se transforman en factores de transcripción [7]. Los AD atenúan la hiperactividad del eje HPA al disminuir la concentración de CRH aumentando la función de los RG en el hipocampo; así, restablecen la acción inhibitoria del hipocampo sobre el hipotálamo. Entre los cambios adaptativos inducidos por la acción antidepresiva a largo plazo están los cambios en la expresión genética por cambios en los factores de transcripción RG y CREB [17]. Los AD aumentan la disponibilidad de neurotransmisores en la sinapsis. El exceso prolongado de NA sobre los receptores β-adrenérgicos los desensibiliza y lleva a la disminución de la actividad del sistema del AMPc y, finalmente, a una disminución de la expresión de los genes que se regulan positivamente a través del elemento de respuesta al AMPc (CRE). Hay una disminución de la activación (fosforilación) de la CREB y, por tanto, una disminución de la activación del CRE y del gen *CRH*, lo que termina en una disminución de la expresión genética del gen *CRH*, que lleva a la disminución de la concentración de la CRH en el LCR y a la disminución de la hiperactividad del eje HPA de los pacientes deprimidos tratados con AD [17]. Los ratones transgénicos con función defectuosa de los RG, al tratarse con AD, tienen una respuesta endocrina y conductual normal al estrés, lo que sugiere que los AD corrigen la función de los RG [5,17]. Algunos AD tienen efectos directos sobre los RG, un aumento de la función y de la expresión genética de los RG, que lleva a disminución de la hiperactividad del HPA. Esto indica que los RG son un blanco molecular importante en la depresión [45]. La inhibición de la transcripción genética inducida por los GC podría ser

un mecanismo final de la acción de diferentes AD [46]. Los cambios adaptativos a largo plazo sobre los factores de transcripción CREB y RG parecen ser complementarios, y podrían explicar el retardo en el comienzo de la acción terapéutica de los AD.

*Supervivencia y plasticidad neuronal en el estrés y la depresión. Sistema de señalización intracelular del AMPc, CREB y los factores neurotróficos*

En los últimos años, se ha puesto interés en los cambios que ocurren en los sistemas de cascadas de señales intracelulares, tanto en la depresión, que algunos la consideran como una 'anomalía en los mecanismos de transducción de señales' [22], como en las consecuencias del tratamiento antidepresivo crónico [47]. Los AD a largo plazo llevan a una activación sostenida del AMPc en áreas específicas del cerebro, con el consecuente aumento de función y expresión del factor de transcripción CREB. Este factor lleva a la regulación de los genes específicos que aumentan la expresión de la neurotrofina BDNF en las neuronas del hipocampo y la corteza cerebral. En los ratones transgénicos se ha demostrado el aumento de la transcripción genética mediada por CRE y el aumento de la fosforilación de CREB causados por un efecto crónico de diferentes categorías de AD—desipramina, fluoxetina y tranilcipromina—en la amígdala, el hipotálamo, la corteza y el hipocampo [48]. Se ha demostrado por primera vez un aumento de la fosforilación de CREB en linfocitos T en sangre periférica de pacientes durante la recuperación de la depresión, lo que podría ser un marcador del estado molecular de la respuesta al tratamiento antidepresivo [49]. Se ha encontrado en la región cromosómica que contiene el gen de CREB1 un ligamiento genético con las alteraciones depresivas en las mujeres de familias con depresión mayor unipolar grave. La susceptibilidad genética específica de sexo en esta región contribuye a la vulnerabilidad de las mujeres en esas familias a desarrollar enfermedad unipolar. CREB1 es un candidato atractivo de la susceptibilidad genética para la enfermedad afectiva unipolar. La susceptibilidad específica de sexo puede resultar de interacciones sinérgicas de CREB con receptores nucleares de estrógenos [50].

El estrés, al contrario que los AD, disminuye la expresión del BDNF y lleva a la atrofia de las neuronas hipocámpales susceptibles al estrés y a la disminución del volumen del hipocampo, lo cual se ha observado en modelos animales de depresión y en estudios de imágenes en pacientes deprimidos [8,4,51]. Esto explicaría cómo el estrés y otros factores podrían llevar a la depresión a los sujetos vulnerables [52]. En los estudios en animales se ha observado atrofia y muerte neuronal en neuronas hipocámpales vulnerables al estrés, lo que se ha encontrado también en estudios clínicos. El estrés reduce la síntesis de BDNF en el hipocampo y se especula que esto puede contribuir a la pérdida de espinas dendríticas y al aumento de vulnerabilidad en las neuronas afectadas. El estrés crónico causa plasticidad adaptativa en el cerebro, que hace que los neurotransmisores locales, así como las hormonas sistémicas, interactúen para producir cambios estructurales y funcionales en el hipocampo que implican una inhibición de la neurogénesis en el giro dentado y la remodelación de dendritas en el cuerno de Amón [40]. En el hipocampo de roedores adultos hay evidencia de un aumento de la neurogénesis inducido por los AD [53], y aumento de la sobrevivencia y la función a través de mecanismos moleculares de la cascada de AMPc y los factores neurotróficos [54]. Este sería el mecanismo por el cual los AD combaten la atrofia y la pérdida neuronal inducidas por el estrés [55].

En resumen, los AD activarían la cascada del AMPc, que aumenta la expresión y función de CREB. El factor de transcripción CREB aumenta la expresión genética de los genes que son su blanco, lo cual lleva al aumento de los factores tróficos, neurotrofinas como BDNF [56]. Estos factores son esenciales para el mantenimiento de la función sináptica y la supervivencia neuronal y combaten la atrofia y el daño del hipocampo. La activación de los sistemas de AMPc y BDNF es un mecanismo novedoso de la acción de los AD y, a la vez, son nuevos blancos para el desarrollo de futuros fármacos AD [57].

Esta nueva hipótesis de la depresión implica alteraciones en la plasticidad de las vías neuronales. La incapacidad de los sistemas neuronales de mostrar una plasticidad adaptativa apropiada a los retos del sistema contribuiría a la patogénesis de la depresión. La típica disminución de volumen por atrofia, con o sin pérdida de neuronas y glía, en algunas zonas cerebrales, especialmente en el hipocampo y la corteza prefrontal, explicaría los síntomas cognitivos en la depresión [10,58]. La atrofia hipocámpal en los deprimidos es, para la mayoría, una consecuencia, y no una causa, de la depresión [4]. El hipocampo tiene un número considerable de RG, lo que lo hace vulnerable al daño, que lleva a neurotoxicidad o inhibición de la neurogénesis. El exceso de GC llevaría a una pérdida selectiva de volumen en el hipocampo a través de los RG. Los GC, además, regulan la cascada que puede llevar a la muerte neuronal en el hipocampo [4,58]. Sin embargo, algunos autores, en estudios *post mortem* de hipocampo de deprimidos, y en estudios después de tratamiento con GC, no encuentran evidencia de pérdida neuronal o alteraciones morfológicas importantes, excepto cambios sutiles en la expresión de proteínas gliales y relacionadas con la sinapsis [59].

*Efectos de los antidepresivos tradicionales.*

Los AD ejercerían sus efectos estimulando los cambios plásticos adaptativos apropiados. Producen aumento de la expresión de CREB en el hipocampo. En modelos animales de depresión se ha mostrado que la sobreexpresión de CREB en el hipocampo tiene un efecto antidepresivo. Uno de los genes blanco de CREB es el gen para BDNF, cuyo aumento de expresión aumenta la plasticidad neuronal y, posiblemente, sea el mediador del efecto antidepresivo de CREB. El BDNF tiene un efecto antidepresivo cuando se aplica en modelos de depresión [60]. CREB puede servir como un blanco potencial para nuevos agentes terapéuticos [61]. Resultados recientes muestran por primera vez que el aumento de la fosforilación de CREB podría ser un marcador molecular de la respuesta al tratamiento antidepresivo [49]. Czéh et al demuestran que la tianeptina, un antidepresivo atípico que aumenta la recaptación de 5-HT, revierte los cambios estructurales inducidos en un modelo de depresión en primates, caracterizados por alteraciones en la proliferación neuronal e inhibición de la neurogénesis en el hipocampo, que aportan las bases celulares del deterioro de la plasticidad neuronal en los pacientes deprimidos. Esto abre grandes posibilidades terapéuticas si algunos AD pueden prevenir algunas de las alteraciones neurobiológicas de la depresión, además de aliviar los síntomas afectivos [4,51].

D'Sa y Duman, en una revisión reciente sobre la plasticidad adaptativa inducida por los AD, sugieren que los efectos del tratamiento antidepresivo crónico podría estar mediados por la modulación de las cascadas de señales intracelulares, que podría contrarrestar las cascadas de muerte celular, aumentar la neurogénesis y mediar adaptaciones a largo plazo. CREB y BDNF serían las moléculas mediadoras de la respuesta terapéutica. Todo

esto apoya la hipótesis de que en la depresión hay un fallo de la plasticidad neural [62].

Las hipótesis comentadas hasta ahora que explican cómo trabajan los AD, es decir, por la activación de la cascada del AMPc seguida por el aumento de la inducción de CREB y BDNF en el hipocampo, y la mejora de la función del RG, son más bien complementarias que excluyentes. Hay una comunicación demostrada entre la señalización del RG y la fosforilación de CREB. El RG se asocia físicamente a CREB y disminuye su fosforilación. Así, los defectos en la función del RG ocasionarían defectos en la activación de CREB vía actividad AMPc-PKA [7].

Aunque los efectos de los AD sobre CREB han sido los más estudiados, éstos también actúan sobre otros factores de transcripción, como el complejo activador de la proteína 1 (AP-1). La actividad de AP1 se induce por el estrés y se reduce selectivamente por imipramina [63]. Esto sugiere lo complejo de la acción de estos fármacos sobre la señalización intracelular y la expresión genética.

#### *Sistema inmunitario y depresión.*

##### *Citocinas proinflamatorias y citocinas antiinflamatorias*

Se acepta plenamente la comunicación cruzada entre el cerebro, el sistema inmunitario y el sistema endocrino. Estas interacciones son vitales para entender cómo una disfunción del sistema inmunitario puede explicar la patogénesis de las alteraciones neuropsiquiátricas, y cómo el estrés psicológico y la enfermedad psiquiátrica pueden alterar la función inmunitaria [40,41,64,65]. Una disfunción en las citocinas (CK) y otros mediadores de la inflamación liberados por el sistema inmunitario se ha asociado con depresión [66,67]. Hay evidencias que implican al aumento de las citocinas proinflamatorias (CKPI) en el cerebro con la modulación del sustrato biológico de la producción de síntomas característicos de la 'conducta de enfermedad' (*sickness behaviour*): anhedonia, anorexia, alteraciones del sueño y disminución del deseo sexual, síntomas que también se presentan en la depresión. El aumento periférico de las CK puede estar implicado en la osteoporosis, la enfermedad cardíaca isquémica y los cambios autoinmunes, alteraciones que con frecuencia también se asocian a la depresión [41,68].

El aumento de las CKPI IL-1, IL-6 y TNF liberadas por la microglía y los astrocitos lleva a un incremento de la actividad del eje HPA con un aumento de GC, lo que, en condiciones normales, tiene un efecto inmunosupresor [69,70]. El aumento de los GC y las CKPI resulta en una función alterada de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico en el cerebro. Se ha mostrado que hay receptores para las CK en las neuronas serotoninérgicas, que aumentan la captación de 5-HT y alteran la función de este sistema. Las CKPI IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  pueden producir su impacto en el cerebro por la activación de las enzimas ciclooxigenasa y sintasa del monóxido de nitrógeno (NO), y la CRH. Así las CKPI, además de afectar directamente a los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, también lo hacen por aumento de prostaglandina E<sub>2</sub> y de NO [69,70]. El aumento de la actividad inmunitaria a pesar de los elevados niveles de GC sugiere que los RG son hipofuncionantes, es decir, se desensibilizan y, por tanto, no producen una supresión de la inmunidad, sino una excesiva secreción de CK, prostaglandinas y NO.

Esta hipótesis macrofágica de la depresión también toma en cuenta los cambios endocrinos e inmunitarios, que desempeñan un papel crucial en la etiología de la depresión, y explica la acción terapéutica de los AD al actuar sobre los sistemas endocrino e inmunitario, más allá de la exclusiva afectación de la neurotransmisión monoaminérgica. A pesar de las evidencias, se necesita

más investigación para determinar si las alteraciones del sistema inmunitario son un efecto del estado patológico de estrés o son responsables de los cambios en la neurotransmisión, que llevan a cambios conductuales [70].

#### *Efectos de los antidepresivos tradicionales*

En vista de lo mencionado, no es irracional hipotetizar que si las CK desempeñan un papel causal en la fisiopatología de la depresión, entonces los AD deberían contrarrestar sus efectos. Los AD, independientemente de su tipo, generalmente normalizan los cambios de inmunidad celular y humoral que ocurren en la depresión, aunque no se conocen los mecanismos precisos. Hay evidencias de que los AD reducen la liberación de CKPI de los macrófagos activados y reestablecen la sensibilidad de los RG, suprimen la función inmunitaria aumentada y normalizan la actividad del eje HPA. Los AD tricíclicos disminuyen la liberación de CKPI en monocitos estimulados por lipopolisacárido (LPS) y bloquean los cambios conductuales (conducta de enfermedad) inducidos por LPS [71]. Los AD aumentan también la concentración de CK antiinflamatorias (II10) y la concentración del antagonista endógeno del receptor de IL1, lo que contribuye a disminuir el impacto de las CKPI [70]. Además, actúan como inhibidores de la ciclooxigenasa, por lo que bajan la concentración de prostaglandinas inflamatorias en el cerebro y mejoran la función inmunitaria al aumentar la actividad de los sistemas monoaminérgicos de NA y 5-HT, que también tiene función inmunomoduladora [69]. En resumen, los AD pueden ejercer parte de su acción antidepresiva por sus efectos sobre el sistema inmunitario, al atenuar la expresión cerebral o las acciones de las CKPI; este perfil 'antiinflamatorio' restauraría el equilibrio entre la CK proinflamatorias y las antiinflamatorias, aunque todavía no se sabe cómo. Esto muestra que la acción de los AD es mucho más compleja que la simple normalización de la transmisión NA/5-HT, como se suponía al principio [69,70,72,73].

Esta hipótesis de las CKPI se interrelaciona también con la hipótesis del RG, ya que hay comunicación cruzada entre los RG y los factores de transcripción mediados por CK [74], y los AD restablecen la función inmunitaria por mejorar la función del RG y, por tanto, suprimir la secreción aumentada de CKPI.

#### *Receptores de glutamato, excitotoxicidad y depresión.*

##### *Efecto de los antidepresivos tradicionales*

El glutamato se ha asociado con alteraciones psiquiátricas como la depresión. Este neurotransmisor excitador potencialmente excitotóxico inhibe la neurogénesis y se ha asociado con la neurodegeneración y la depresión [2]. En la depresión hay un exceso de GC circulantes que aumentan la vulnerabilidad de las neuronas y la glía hipocámpales y reducen los factores neurotróficos y la neurogénesis, lo que explicaría la disminución de volumen en el hipocampo de los sujetos deprimidos [8,58]. Todo esto favorecería la neurotoxicidad por glutamato.

Los GC afectan el sistema glutamatérgico de varias formas. Los GC modulan la expresión de los receptores NMDA en el hipocampo. La exposición crónica a GC conlleva un aumento de la expresión del sitio de enlace del receptor NMDA y, durante el estrés, los GC potencian la elevación de la concentración extracelular de aminoácidos excitadores [40,75]. Se han encontrado alteraciones del complejo del receptor NMDA en la corteza frontal de suicidas, lo que apoyaría la hipótesis de la disfunción glutamatérgica en la patología del suicidio y, potencialmente, en la depresión humana [76]. En la patogenia de la depresión, los posibles efectos citotóxicos mediados por receptores de glutamato

se han inferido de resultados con AD como los tricíclicos y los inhibidores de la MAO, que causan una disminución rápida y sostenida del flujo de glutamato y aspartato en la corteza frontal, región involucrada en la respuesta al estrés y en la depresión [77]. Esto explicaría los cambios retardados en las características del enlace del receptor NMDA en esta área. Los AD clásicos, al amortiguar la hiperactividad glutamatérgica y la consecuente excitotoxicidad, pueden tener un efecto neuroprotector potencial en la depresión [77]. Esta reducción de aminoácidos excitadores por los AD parece estar mediada por un aumento de la liberación de adenosina y activación de sus receptores A1 [78].

#### Otras hipótesis

- *Glía y depresión.* Se ha encontrado, en sujetos con depresión mayor, que hay pérdida de células gliales en el sistema límbico, en especial en la corteza, el hipocampo y la amígdala [13,79,80]. En vista de las múltiples funciones de la glía –soporte trófico y metabolismo neuronal, formación de sinapsis y recaptación de neurotransmisores excitadores– las alteraciones gliales pueden tener responsabilidad en trastornos psiquiátricos como la depresión. El exceso de GC por estrés o por hiperactividad de HPA puede hacer disminuir la actividad glial y predisponer a la enfermedad o exacerbarla por un aumento de la excitotoxicidad [13,79].
- *Receptores de sustancia P, relación con la 5-HT.* El receptor neurocinina 1 (NK1R) receptor del neuropéptido sustancia P, se ha propuesto como blanco de nuevos AD [32]. La alteración genética y el bloqueo farmacológico del receptor NK1R en ratones reducen marcadamente la ansiedad y la respuestas de estrés, aumentan el disparo de las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal y producen desensibilización de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, como ocurre con la acción de los AD. Esto indica que el sistema de la sustancia P modula la ansiedad y este efecto está mediado, al menos en parte, por cambios en el sistema serotoninérgico [81].
- *Esteroides neuroactivos y receptor  $\sigma$ -1.* Los esteroides neuroactivos, tanto los sintetizados en el cerebro [82] como los de la periferia, son moduladores neuronales que actúan sobre los receptores GABA<sub>A</sub>, NMDA y colinérgicos, así como sobre los receptores intracelulares  $\sigma$ -1, entre otros. Las acciones sobre los receptores  $\sigma$ -1 se han relacionado con la respuesta al estrés, la depresión y la demencia [82,83]. Los agonistas de estos receptores han mostrado un efecto antidepresivo en ratones [84]. En los pacientes deprimidos se ha encontrado una disminución de neuroesteroides en el plasma y el LCR que se corrige con un tratamiento antidepresivo y se asocia con la mejoría de los pacientes [85-87].

#### Antidepresivos según las nuevas hipótesis

Todoun nuevo arsenal de AD se desarrolla al utilizar los adelantos de la biotecnología y tomar como base las nuevas hipótesis y las acciones adaptativas (a largo plazo) de los AD convencionales.

#### Agentes que actúan sobre la función de la CRH y los corticosteroides

Se acepta que el mecanismo esencial de la acción antidepresiva es la normalización de la hiperactividad del eje HPA. Los AD deben mejorar la capacidad de retroalimentación negativa sobre el eje HPA a varios niveles. Esto puede lograrse con antagonistas de CRHR1 por suprimir el aumento de CRH que comanda al eje HPA [6], o por bloquear los efectos de excesiva secreción de GC [88].

- *Antagonistas de los receptores CRH.* Las evidencias clínicas y preclínicas indican que la secreción no restringida de la CRH en el SNC produce signos y síntomas de depresión por la activación continua de los receptores CRH1. Entonces, el bloqueo de estos receptores eliminaría esas alteraciones al suprimir finalmente la activación del gen y la liberación de CRH [6]. Los AD tardan de dos a cinco semanas en normalizar el eje HPA y en lograr la mejoría clínica en los pacientes. Si se administraran juntos AD y bloqueadores CRH1, se podría acortar ese tiempo. Así que, después de una búsqueda rápida de antagonistas selectivos CRH1 en las bibliotecas de compuestos, se probó en animales la efectividad de una pirrolopirimidina, el compuesto R121919 [6]. Zobel et al realizaron el primer ensayo clínico con esta sustancia en 20 pacientes deprimidos, en los que se logró una mejoría clínica significativa sin ocasionar ninguna sintomatología addisoniana (hipocortisolismo), ya que deja suficientes receptores libres en la hipófisis para responder a la CRH. El fármaco mostró ser seguro y bien tolerado. Estos resultados indican que los antagonistas CRH1 tienen un gran potencial terapéutico cuando hay una actividad exagerada de CRH [89,90]. Se espera probar si pueden usarse como una monoterapia efectiva y si su administración junto con otros AD acorta el tiempo de inicio de la acción AD. Todavía no se sabe si estos fármacos resolverán toda la compleja patología depresiva o sólo los síntomas relacionados con el estrés.
- *Antagonismo contra los GC.* Este antagonismo se logra disminuyendo la síntesis de cortisol o mediante el desarrollo de fármacos contra el RG [88,91,92].
  1. *Inhibición de la síntesis de GC.* Lametirapona ha mostrado un efecto AD en modelos animales [93]. La aminoglutetimida y el ketokonazol también inhiben la síntesis del cortisol, pero son menos selectivos. Ciertas Evidencias a pequeña escala de beneficio clínico con tratamientos que reducen el cortisol en individuos seleccionados deben tomarse con cautela [91,94]. Todos estos fármacos tienen un uso clínico limitado por sus efectos colaterales adversos.
  2. *Antagonistas de los RG.* No hay mucha experiencia por la carencia de antagonistas específicos. Hay datos clínicos preliminares con mifepristona (RU486) que sugieren que podría ser de utilidad en la depresión [95]. La limitación que hay en estas nuevas terapéuticas que tratarían de mejorar la perturbación de la señalización del RG es la carencia de fármacos que, de manera efectiva y selectiva, reduzcan los niveles de GC de un modo sostenido, o que afecten a la función glucocorticoide central sin afectar a las acciones periféricas esenciales. Falta, además, probar si estos fármacos son iguales o superiores a los AD disponibles.

Los RG mantienen su configuración tridimensional gracias a proteínas chaperonas. La compleja relación entre RG, proteínas chaperonas y otros elementos en la maquinaria de la transcripción nuclear abre espacio para una posible modulación por acciones antidepresivas y, portanto, estas diversas proteínas participantes pueden también ser un blanco terapéutico potencial en el futuro [7].

#### Agentes que actúan sobre las vías intracelulares de señalización dependientes del AMPc

En la depresión hay una aparente alteración de las vías intracelulares de señalización del sistema de AMPc. Así, algunos fármacos dirigidos a vías intracelulares específicas podrían servir de

AD, y, al actuar directamente sobre esos blancos, producirían efectos más rápidos que los fármacos que actúan extracelularmente. Los nuevos agentes terapéuticos se dirigirían a modificar bien la traducción de las señales intracelulares, por ejemplo, mediante el aumento de la producción o la duración del AMPc o la afectación de proteincinasas, fosfodiesterasas y fosfatasa, o bien factores de transcripción o tróficos, mediante el aumento de expresión de CREB, de fosforilación de CREB o de expresión de BDNF. Hay evidencias de que los AD clásicos pueden actuar por acción directa sobre la transcripción, aunque hay algunos argumentos sobre la poca especificidad de estos blancos intracelulares potenciales [18]. Esta hipótesis emergente, que relaciona la patogénesis y el tratamiento de la depresión con la neuroplasticidad y la supervivencia celular, incentiva la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que se dirijan a blancos moleculares de estas vías intracelulares [96]. El tratamiento crónico activaría la cascada de traducción del AMPc y llevaría a un aumento de la expresión y la función del factor de transcripción CREB, que, a su vez, llevaría a un aumento de la expresión de la neurotrofina BDNF en el hipocampo. En la depresión recurrente, se ha observado que al mejorar la sintomatología se reduce el daño hipocámpico. Es posible que el tratamiento crónico antidepressivo, al aumentar la expresión de factores que promueven el crecimiento y la supervivencia, como el BDNF, pueda prevenir o revertir la atrofia y el daño hipocámpico. Por otra parte, los tratamientos AD aumentan la expresión de BDNF después del tratamiento crónico, y la administración central de este factor neurotrófico tiene un efecto antidepressivo en algunos modelos animales.

La fosfodiesterasa (PDE) 4, enzima que degrada el AMPc, puede ser un blanco terapéutico en la cascada del AMPc. En ratones deficientes en subtipos de PDE4 se demostró que la PDE4D es el mediador esencial en la acción antidepressiva del rolipram (un inhibidor específico de la PDE4), y que la vía del AMPc regulada por la PDE4D puede desempeñar un papel en la fisiología y la terapéutica de la depresión [97]. Los inhibidores selectivos de la PDE4 acortan el tiempo requerido para la inducción del ARNm correspondiente al BDNF por acción de los AD [98], y también suprimen la expresión de la CKPI y producen una atenuación de la depresión; pero su uso clínico es limitado por sus efectos colaterales [99]. También la combinación de un tratamiento antidepressivo y ejercicio aumenta la expresión del ARNm del BDNF en el hipocampo de rata [100]. Todo esto indica que el complejo sistema de cascada del BDNF y sus muchas proteínas podrían servir de blanco terapéutico en la depresión [18,53,101].

La demostración de que los AD aumentan la concentración endógena del BDNF, promueven el crecimiento y la función de las neuronas monoaminérgicas y de que su efecto trófico ocurre a través de la cascada de señalización del AMPc y de la propia cascada del BDNF, hace pensar que los fármacos que estimulen selectivamente la producción de neurotrofinas representarían una nueva generación de AD [18,53,101,102]. Se ha propuesto que las alteraciones en la neuroplasticidad características de las enfermedades afectivas pueden combatirse óptimamente mediante tratamiento a largo plazo combinado con el uso precoz y agresivo de agentes con efectos neurotróficos-neuroprotectores [103].

#### **Agentes que actúan sobre los mediadores de la inflamación**

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa y reducen la concentración de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  [104]. Se ha visto que los AINE retardan la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). Esto sugiere una posible

acción patogénica de las CKPI en estas enfermedades y, por tanto, en el potencial efecto beneficioso de los AINE en la EA y la depresión [69]. Efectivamente, la administración de inhibidores de la ciclooxigenasa 2, que reducen la síntesis de la prostaglandina E2, disminuye la activación del eje HPA y normaliza también los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos. Es interesante el efecto de los antiinflamatorios que bloquean el efecto de las CK asociado con la depresión y también con otras enfermedades como la cardiopatía isquémica y la osteoporosis, que, con frecuencia, coexisten con la depresión, como se mencionó antes [68]. Los AD potenciales deberían dirigirse a disminuir o bloquear la acción de las CKPI IL-1, IL-6, TNF o de PGE2, o a aumentar la acción de las CK antiinflamatorias IL-10 [69].

#### **Agentes que actúan sobre la transmisión glutamatérgica. Antagonistas de los receptores de glutamato**

En vista de las evidencias sobre la participación de los sistemas glutamatérgicos cerebrales en la fisiopatología de la depresión y en el mecanismo de acción de los AD convencionales, se ha probado la administración parenteral de ketamina, un antagonista del receptor NMDA en pacientes con depresión. Este fármaco produce una rápida y significativa mejoría de los síntomas, lo que sugiere un efecto antidepressivo potencial de los fármacos que modulen el receptor NMDA [105]. El dimebón, un agente antihistamínico con una fuerte acción anti-NMDA y anticolinesterasa, mejora la función cognitiva y la depresión en pacientes con EA [106]. También se ha logrado en animales un efecto antidepressivo con antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato, como el MPEP, un antagonista selectivo de mGlu5 descubierto recientemente [107].

#### **Otros posibles antidepressivos**

- *Agentes que mejoren la función glial.* Se ha encontrado pérdida de células gliales en el sistema límbico, en especial en la corteza y el hipocampo, en sujetos con depresión mayor. En vista de las múltiples funciones de la glía, ya señaladas, las alteraciones gliales pueden tener responsabilidad en alteraciones psiquiátricas como la depresión. El exceso de GC por estrés o por hiperactividad del HPA puede hacer disminuir la actividad glial y predisponer hacia la enfermedad o exacerbarla por un aumento de excitotoxicidad. Así, los agentes potenciales que aumenten la actividad glial o el número de células gliales, ayudarían en la depresión [79]. El litio y el valproato, aunque no son AD, sino estabilizadores del afecto, merecen mencionarse, porque se usan especialmente en algunas formas de depresión como la bipolar, y también se añaden al tratamiento convencional antidepressivo cuando no ha habido una buena respuesta. Estos fármacos tienen un efecto neurotrófico y neuroprotector por moderar la reducción del número de células gliales y regular la expresión de proteínas citoprotectoras antiapoptóticas como Bcl-2 [3,62,80].
- *Antagonistas del receptor NK1.* La literatura existente sugiere una participación de la sustancia P y sus receptores en la depresión, por lo que los antagonistas selectivos del receptor NK1 se están actualmente probando [35,108]. Esta nueva clase de antidepressivos parece que aumenta el grado de activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos en el hipocampo [109].
- *Moduladores de neuroesteroides endógenos y agonistas del receptor  $\sigma$ -1.* Se ha demostrado, en estudios preclínicos y clínicos, la relación existente entre el aumento de los neuroesteroides inducido con AD clásicos y la mejoría de la depresión [85,86]. De los diversos receptores sobre los que actúan los



esteroides neuroactivos, el receptor  $\sigma$ -1 es el que se ha relacionado con procesos de respuesta al estrés, la depresión, la memoria y la neuroprotección [83, 110]. La administración del neuroesteroide de hidropiandrosterona, que actúa sobre los receptores  $\sigma$ -1, mejora los síntomas de depresión, posiblemente por un aumento de la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica y los efectos antiglicocorticoides [87]. Algunos agonistas del receptor  $\sigma$ -1 tienen acción antidepressiva en ratones sometidos a nado forzado [84]. Se abre así la posibilidad de desarrollar AD que actúen como agonistas de este receptor.

La comunicación intracelular cruzada que existe entre los efectos genómicos y no genómicos de los neuroesteroides, es decir, sus acciones como factores de transcripción y sus acciones moduladoras sobre receptores canales y receptores metabotrópicos, hace que estas sustancias se consideren una categoría todavía no explorada de fármacos antidepressivos [111].

Después de haber hecho una revisión somera de las potenciales nuevas terapéuticas basadas en las emergentes hipótesis de la depresión, es evidente que se necesitan más estudios clínicos que prueben si estos nuevos fármacos serán de una eficacia igual o superior a los AD que ya tenemos.

## FUTURO DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA ANTIDEPRESIVA

Aunque hasta este momento no se ha podido descifrar completamente la maraña de trastornos bioquímicos del cerebro que determinan el cuadro clínico de la depresión mayor, y, en consecuencia, tampoco se puede disponer de un único tratamiento farmacológico ideal, hay muchas esperanzas en que se lleguen a identificar los pacientes que respondan al tratamiento y remitan, así como identificar marcadores biológicos que permitan tomar decisiones acerca del tratamiento específico para un paciente en particular [112]. Nestler et al recomiendan desarrollar mejores modelos animales, identificar determinantes genéticos del estado de ánimo normal y anormal, descubrir nuevos blancos y marcadores biológicos de las alteraciones afectivas y tratamientos para progresar en el conocimiento de la fisiología del afecto y sus alteraciones [3]. Mientras que Tamminga et al sugieren unir los avances en la neurociencia básica y la investigación clínica, el interés de la industria farmacéutica y la activa participación de los consumidores, para acelerar el descubrimiento de nuevos tratamientos AD [2].

En un futuro próximo se espera poder probar nuevos fármacos dirigidos a todos los posibles blancos terapéuticos que han surgido con las recientes hipótesis de la depresión. Los nuevos AD deberán tener un efecto terapéutico más rápido y efectivo, al lograr corregir apropiadamente las alteraciones bioquímicas que subyacen a la enfermedad [2, 3, 17, 36].

La biología molecular ofrece sistemas que prometen vencer las dificultades de estudiar el cerebro y cambiar la estrategia de investigación de la patogenia y el tratamiento de las enfermedades mentales. Ahora se puede clonar una proteína y su gen, y construir un ratón que sobreexpresa esa proteína o carezca de ella en un plazo corto. La manipulación de los genes permite que se activen o desactiven selectivamente dentro de una subpoblación específica de neuronas en cualquier tiempo de la vida del animal. Esta era que comienza se llama psicogenómica o psicofarmacogenómica, y permitirá conocer la función de genes individuales y sus interacciones con otros genes y proteínas (genómica funcional), así como la función y la expresión de patrones de proteínas

(proteínómica funcional). Se podrá entender el sustrato biológico (genes y sus productos) que subyace a la conducta normal o a las alteraciones conductuales; se identificarán, por ejemplo, numerosos genes y sus proteínas, posiblemente relacionados con los efectos del estrés o de los AD, y, en consecuencia, se podrán desarrollar mejores modelos de depresión y tratamientos más efectivos y sin retardo de su acción terapéutica [17, 18, 113].

La gran revolución en biología molecular con la tecnología de los microarreglos de ADN permite analizar miles de genes a la vez, y pronto se podrá analizar la expresión genética de todo el genoma humano de un individuo en una sola reacción [114-116]. Estos chips biológicos de ADN permiten detectar patrones de expresión genética localizados, polimorfismos, el genotipo del individuo, su fenotipo clínico y su respuesta al tratamiento [117, 118]. Estas técnicas darán un acceso sin precedentes al estudio de las enfermedades mentales, su diagnóstico, su pronóstico y el descubrimiento de fármacos [117]. Estos avances harán posible que en el futuro se disponga de una medicina molecular 'personalizada', adecuada a cada paciente en particular, que va desde medidas preventivas a una terapia selectiva con alta probabilidad de eficacia, con un mínimo de efectos adversos y con dosis optimizadas, y se evitará de una vez por todas el algoritmo de 'ensayo y error' de hoy [17, 18]. Hay pacientes que no responden por igual a AD eficientes, como los bloqueadores de la recaptación de la 5-HT, que no se explica por la variabilidad farmacocinética; pero el médico podrá disponer de una herramienta diagnóstica nunca antes soñada, el estudio de microchips de ADN, para determinar, por ejemplo, polimorfismos del gen del transportador de la 5-HT y su relación con la respuesta terapéutica. Será posible entonces seleccionar los pacientes que responderán o no al tratamiento, y, de esta forma, garantizar un tratamiento exitoso, apropiado a la condición molecular del paciente con enfermedades afectivas [17, 119, 120].

## CONCLUSIONES

El desarrollo de fármacos contra la depresión ha permanecido estacionario durante casi medio siglo, desde el descubrimiento al azar de AD efectivos: los inhibidores de la recaptación de las monoaminas y los inhibidores de la MAO. Para avanzar en este campo es necesario que haya un tratamiento racional basado en un mejor conocimiento de la patogénesis y la fisiopatología de la depresión. A pesar de los grandes avances ocurridos los años recientes, continúan sin esclarecerse completamente tanto la neurobiología de las alteraciones afectivas como los mecanismos de acción terapéutica de los AD. Sin embargo, se ha pasado del énfasis en la liberación y el metabolismo de los neurotransmisores al énfasis en la regulación de la expresión genética y la neuroprotección.

La teoría monoaminérgica de la depresión fue una teoría simplista y restringida a la afectación de un único sistema neuroquímico. Ahora se toman en cuenta como sustratos biológicos de la depresión a los cambios en múltiples sistemas mensajeros en el sistema nervioso, los cambios inmunitarios y endocrinos, los cambios en las cascadas de señalización intracelular, así como los cambios en la regulación de la expresión genética.

Actualmente, no es posible todavía elegir una sola hipótesis de las diversas que hemos revisado y descartar las demás. Es imposible hacer un resumen de lo que ocurre en la depresión desde el punto de vista bioquímico molecular, que no sea el de enumerar evidencias desde diversos enfoques o hipótesis, los cuales, en algunos puntos, muestran coincidencias y sinergismos. Esto hace difícil tener las respuestas a todas las preguntas o explicaciones a todas las contradic-

ciones, precisamente porque se tiene mucha más información que antes, pero que todavía es inconexa en muchos casos. Las evidencias de la acción de los AD tradicionales muestran que su eficacia va mucho más allá de alterar la transmisión monoaminérgica; actúan también sobre las cascadas de señales intracelulares y la expresión genética para normalizar la actividad del eje HPA y aumentar los factores neurotróficos y neuroprotectores en el cerebro, y sobre el sistema inmunitario para regular los moduladores de inflamación. Todas estas acciones explicarían el retraso de su acción terapéutica.

El conocimiento preciso de las interrelaciones entre los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino, con sus correspondientes cascadas de señales intracelulares, con las consecuencias finales en la expresión genética y la función proteica, junto con una

mejor precisión en el diagnóstico de la enfermedad depresiva y sus diferentes subtipos, permitirán un desarrollo más apropiado del arsenal terapéutico, con una acción más rápida y selectiva.

Esperamos que, en el futuro, con la ayuda de la psicogenómica, se pueda conocer la expresión de los genes y las proteínas de un individuo en un momento determinado y en áreas cerebrales particulares. En consecuencia, será posible diseñar tratamientos individualizados con herramientas que puedan predecir los resultados futuros según el genotipo del individuo y que ayuden al médico a tomar decisiones terapéuticas con más eficiencia y menos costo. Sin embargo, a pesar del actual crecimiento exponencial del conocimiento impulsado por la biotecnología, quedan muchas incógnitas por descubrir tras las alteraciones de la intrigante mente humana.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Eisendrath SJ, Lichtmacher JE. Psychiatric disorders. In Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis and treatment*. 41 ed. Stamford: Appleton & Lange; 2002. p. 1086-99.
- Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL, et al. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 589-609.
- Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, et al. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 503-28.
- Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12320-2.
- Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001; 62: 77-91.
- Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001; 22: 835-44.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 477-501.
- Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 791-800.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-8.
- Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 713-4.
- Bremner JD, Vytilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 273-9.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-98.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 766-77.
- Nutt DJ. The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 1-12.
- Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 123-32.
- Potter S, Hollister LE. Antidepressant agents. In Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology*. 8 ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p. 498-511.
- Holsboer F. Prospects for antidepressant drug discovery. *Biol Psychol* 2001; 57: 47-65.
- Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21<sup>st</sup> century. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 526-33.
- Spinks D, Spinks G. Serotonin reuptake inhibition: an update on current research strategies. *Curr Med Chem* 2002; 9: 799-810.
- Cryan JF, McGrath C, Leonard BE, Norman TR. Combining pindolol and paroxetine in an animal model of chronic antidepressant action – can early onset of action be detected? *Eur J Pharmacol* 1999; 364: 123-32.
- Tase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 95-113.
- Bourin M, David DJ, Jolliet P, Gardier A. Mechanism of action of antidepressants and therapeutic perspectives. *Therapie* 2002; 57: 385-96.
- Harkin A, Kelly JP, McNamara M, Connor TJ, Dredge K, Redmond A, et al. Activity and onset of action of reboxetine and effect of combination with sertraline in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 1999; 364: 123-32.
- Andrews JM, Ninan PT, Nemeroff CB. Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. *Depression* 1996; 4: 48-56.
- Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs* 2001; 15: 643-69.
- Hardy J, Argyropoulos S, Nutt DJ. Venlafaxine: a new class of antidepressant. *Hosp Med* 2002; 63: 549-52.
- Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 807-16.
- Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 358-61.
- Butterweck V, Winterhoff H, Herkenham M. St John's wort, hypericin, and imipramine: a comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 547-64.
- Di Carlo G, Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. St John's wort: prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 292-7.
- Gunnick JF, Nemeroff CB. Problems with currently available antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 5-15.
- Nemeroff CB, Owens MJ. Treatment of mood disorders. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1068-70.
- Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, et al. Partial response and nonresponse to antidepressive therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 826-37.
- Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S. Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem* 2001; 8: 89-100.
- Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 6-23.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
- Nemeroff CB. Stress and mood. In Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, eds. *Neuroscience exploring the brain*. 2 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 691.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Wallus H, Karlsson I, Eklund K, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342-4.
- Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 336-42.
- McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000; 886: 172-89.
- McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 108-24.
- Wissink S, Meijer O, Pearce D, van Der Brug B, van Der Saag PT. Regulation of the rat serotonin-1A receptor gene by corticosteroids. *J Biol Chem* 2000; 275: 1321-6.
- Steckler T, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 597-614.
- Inder WJ, Prickett TC, Mulder RT, Donald RA, Joyce PR. Reduction in basal afternoon plasma ACTH during early treatment of depression with fluoxetine. *Psychopharmacology* 2001; 156: 73-8.
- Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 391-404.

46. Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Kajta M, Lason W. Antidepressant drugs inhibit glucocorticoid receptor-mediated gene transcription—a possible mechanism. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1385-93.
47. Thome J, Duman RS, Henn FA. Molecular aspects of antidepressive therapy. Transynaptic effects on signal transduction, gene expression and neural plasticity. *Nervenarzt* 2002; 73: 595-9.
48. Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C, Zhang YJ, Impey S, et al. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2000; 20: 4030-6.
49. Koch JM, Kell S, Hinze-Selch D, Aldenhoff JB. Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 369.
50. Zubenko GS, Hughes HB III, Maher BS, Stiffler JS, Zubenko WN, Marazita ML. Genetic linkage of region containing the CREB1 gene to depressive disorders in women from families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet* 2002; 114: 980-7.
51. Czéh B, Michaelis T, Watanaba T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen-Marja, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12796-801.
52. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
53. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-44.
54. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1181-91.
55. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10.
56. Conti AC, Cryan JF, Dalvi A, Lucki I, Blendy JA. cAMP response element-binding protein is essential for the upregulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs. *J Neurosci* 2002; 22: 3262-8.
57. Duman RS. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 324-35.
58. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
59. Muller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF. Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1603-12.
60. Shirayana Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251-61.
61. Chen ACH, Shirayama Y, Shin KH, Neve RL, Duman RS. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 753-62.
62. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002; 4: 183-94.
63. Tamura T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. The effects of antidepressant drug treatments on activator protein-1 binding activity in the rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 375-81.
64. Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 277-94.
65. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 389-99.
66. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 11-38.
67. Leonard BE, Song C. Changes in the immune system in rodents models of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 345-56.
68. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53: 897-902.
69. Leonard BE. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Int J Dev Neurosci* 2001; 19: 305-12.
70. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2001; 25: 767-80.
71. Shen Y, Connor TJ, Nohan J, Kelly JP, Leonard BE. Differential effect of chronic antidepressant treatments on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat. *Life Sci* 1999; 65: 1773-86.
72. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 569-74.
73. Nishida A, Hisaoka K, Zensho H, Uchitomi Y, Morinobu S, Yamawaki S. Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1619-26.
74. Refojo D, Liberman AC, Holsboer F, Arzt E. Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 385-94.
75. Moghaddam B, Boliano ML, Stein-Behrens B, Sapolsky R. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 1994; 655: 251-4.
76. Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 675: 157-64.
77. Michael-Titus AT, Bains S, Jeetle J, Whelpton R. Imipramine and phenelzine decrease glutamate overflow in the prefrontal cortex—a possible mechanism of neuroprotection in major depression? *Neuroscience* 2000; 100: 681-4.
78. Golembiowska K, Dziubina A. Involvement of adenosine in the effect of antidepressants on glutamate and aspartate release in the rat prefrontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2001; 363: 663-70.
79. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull* 2001; 55: 585-95.
80. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 404-12.
81. Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, Sibille ET, Blier P, Hen R, et al. Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1912-7.
82. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinology* 2001; 145: 669-79.
83. Maurice T, Urani A, Phan VL, Romieu P. The interaction between neuroactive steroids and the sigma1 receptor function: behavioral consequences and therapeutic opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 116-32.
84. Urani A, Roman FJ, Phan VL, Su TP, Maurice T. The antidepressant-like effect induced by sigma (1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1269-79.
85. Dubrovsky B. The specificity of stress responses to different innocuous stimuli: neurosteroids and depression. *Brain Res Bull* 2000; 51: 443-55.
86. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3239-44.
87. Van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology* 2003; 165: 97-110.
88. Nemeroff CB. New direction in the development of antidepressants: the interface of neurobiology and psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 13-6.
89. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, et al. Effects of high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 171-81.
90. Lancel M, Muller-Preuss P, Wigger A, Landgraf R, Holsboer F. The CRH1 receptor antagonist R121919 attenuates stress-elicited sleep disturbances in rats, particularly in those with innate anxiety. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 197-208.
91. Murphy BE. Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 125-32.
92. Reus VI, Wolkovitz OM. Antiglucocorticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1789-96.
93. Healy DG, Harkin A, Cryan JF, Kelly JP, Leonard BE. Metyrapone displays antidepressant-like properties in preclinical paradigms. *Psychopharmacology* 1999; 145: 303-8.
94. Wolkovitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61: 698-711.
95. Murphy BE, Filipini D, Ghadirian AM. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 209-13.
96. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-7.
97. Zhang HT, Huang Y, Jin SL, Frith SA, Suvarna N, Conti M, et al. Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipram in mice deficient in the PDE4D phosphodiesterase enzyme. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 587-95.
98. Fujimaki K, Morinobu S, Duman RS. Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induction of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 42-51.
99. Zhu J, Mix E, Winblad B. The antidepressant and anti-inflammatory effects of rolipram in the central nervous system. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 387-98.

100. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 679-82.
101. Vaidya VA, Duman RS. Depression-emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull* 2001; 57: 61-79.
102. Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 59-61.
103. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578-93.
104. Rosenstein ED, Kunicka J, Kramer N, Goldstein G. Modification of cytokine production by piroxicam. *J Rheumatology* 1994; 21: 901-4.
105. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-4.
106. Bachurin S, Bukatina E, Lermontova N, Tkachenko S, Afanasiev A, Grigoriev V, et al. Antihistaminic agent Dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 425-35.
107. Tatarczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E, Palucha A, Gasparini F, Kuhn R, et al. Potential anxiolytic-and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1423-30.
108. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurokinin (1) receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 877-906.
109. Haddjeri N, Blier P. Sustained blockade of neurokinin-1 receptors enhances serotonin neurotransmission. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 191-9.
110. Maurice T, Phan VL, Urani A, Kamei H, Noda Y, Nabeshima T. Neuroactive steroids as endogenous effectors for the sigma (sigma1) receptor: pharmacological evidence and therapeutic opportunities. *Jpn Pharmacol* 1999; 81: 125-55.
111. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids in neuropharmacology. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46: 461-77.
112. Young LT, Bakish D, Beaulieu S. The neurobiology of treatment response to antidepressants and mood stabilizing medications. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27: 260-5.
113. Nestler EJ. Psychogenomics: opportunities for understanding addiction. *J Neurosci* 2001; 21: 8324-7.
114. Schena M. Genome analysis with gene expression microarrays. *Bioessays* 1996; 18: 427-31.
115. Schena M, Shalon D, Heller R, Chai A, Brown PO, Davis RW. Parallel human genome analysis: microarray-based expression monitoring of 1000 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 10614-9.
116. Schena M, Heller RA, Thierault TP, Konrad K, Lachenmeier E, Davis RW. Microarrays: biotechnology's discovery platform for functional genomics. *Trends Biotechnol* 1998; 15: 301-6.
117. Gabrielson E, Berg K, Anbazhagan R. Functional genomics, gene arrays, and the future of pathology. *Mod Pathol* 2001; 14: 1294-9.
118. Clarke PA, Te Poele R, Wooster R, Workman P. Gene expression microarray analysis in cancer biology, pharmacology, and drug development: progress and potential. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1311-36.
119. Steimer W, Muller B, Leucht S, Kissling W. Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 33-41.
120. Sibille E, Hen R. Combining genetic and genomic approaches to study mood disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 413-21.

#### AVANCES EN LA TERAPÉUTICA MOLECULAR DE LA DEPRESIÓN

**Resumen.** Objetivo. Revisar la terapéutica farmacológica antidepressiva presente y futura basada en los avances de la biotecnología. Desarrollo. La visión simplista y errónea de un único sistema neurotransmisor alterado en la depresión y, por tanto, un único tratamiento, ha cambiado. Las técnicas de la biología molecular y la genética han permitido conocer otras posibles alteraciones químicas en el cerebro, más allá de la única participación de los sistemas moduladores monoaminérgicos, la hipótesis clásica. Se describen las evidencias acerca de las relaciones entre la depresión y el efecto terapéutico de los antidepressivos clásicos con: a) El sistema peptidérgico de la hormona liberadora de la corticotropina, el cortisol y el estado funcional de sus receptores; b) Los sistemas de señalización intracelular como el AMPc sobre factores de transcripción como CREB y las neurotrofinas; c) El sistema inmune y las citocinas; d) La transmisión glutamatérgica, y e) El sistema neuropeptidérgico de la sustancia P, los esteroides neuroactivos y la glía. Esto ha permitido la emergencia de otras hipótesis bioquímicas sobre la depresión y la posibilidad de nuevos tratamientos. Conclusiones. Aunque hoy se sigue sin conocer con certeza la causa exacta ni los procesos que determinan las enfermedades mentales como la depresión, ni cómo se produce la mejoría con los antidepressivos disponibles, hay una gran esperanza de que, con la ayuda de la biotecnología, se avanzará hacia un mejor conocimiento de las interrelaciones entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino, con sus cascadas intracelulares y sus consecuencias finales en la expresión genética y la función proteica en la depresión; ello permitirá desarrollar fármacos más efectivos, rápidos y selectivos que, en el futuro, con la ayuda de la psicogenómica, podrán incluso diseñarse para cada paciente. [REV NEUROL 2003; 37: 459-70]

**Palabras clave.** Biotecnología. Citocinas. Hormona liberadora de corticotropina (CRH). Monoaminas. Proteína que se enlaza al elemento de respuesta al AMPc (CREB). Psicosis afectivas.

#### AVANÇOS NA TERAPÊUTICA MOLECULAR DA DEPRESSÃO

**Resumo.** Objectivo. Revisão da terapêutica farmacológica antidepressiva presente e futura baseada nos avanços da biotecnologia. Desenvolvimento. A visão simplista e errónea de um único sistema neurotransmissor alterado na depressão e, portanto, um único tratamento, mudou. As técnicas de biologia molecular e genética permitiram conhecer outras possíveis alterações químicas no cérebro. Mais além da única participação dos sistemas moduladores monoaminérgicos, hipótese clássica. Descrevem-se as evidências das relações entre a depressão e efeito terapêutico dos antidepressivos (AD) clássicos com: a) O sistema peptidérgico da hormona libertadora da corticotropina, o cortisol e o estado funcional dos seus receptores; b) Os sistemas de sinalização intracelular, como o AMPc sobre os factores de transcrição como CREB e as neurotrofinas; c) O sistema imune e as citocinas; d) A transmissão glutamatérgica; e e) O sistema neuropeptidérgico da substância P, os esteróides neuroactivos e a glia. Isto permitiu a emergência de outras hipóteses bioquímicas sobre a depressão e a possibilidade de novos tratamentos. Conclusões. Embora hoje se continue a não conhecer com certeza a causa exacta nem os processos que determinam as doenças mentais como a depressão, nem como se produz a melhoria com os antidepressivos disponíveis, existe uma grande esperança com a ajuda da biotecnologia de que se avançará para um melhor conhecimento das inter-relações entre os sistemas nervoso, imune e endócrino, com as suas cascadas intracelulares e consequências finais na expressão genética e função proteica na depressão; isso permitirá o desenvolvimento de fármacos mais eficazes, rápidos, selectivos e que, de futuro, com a ajuda da psicogenómica, poderão inclusivé desenhar-se para cada doente. [REV NEUROL 2003; 37: 459-70]

**Palavras chave.** Biotecnologia. Citocinas. Hormona libertadora de corticotropina (CRH). Monoaminas. Proteína que se liga ao elemento de resposta ao AMPc (CREB). Psicoses afectivas.