

# EL NEUROCITOESQUELETO: UN NUEVO BLANCO TERAPÉUTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Graciela Jiménez-Rubio\*, Alfredo Bellon Velasco\*, Leonardo Ortíz-López\*, Gerardo Ramírez-Rodríguez\*, Héctor Ortega-Soto\*+, Gloria Benítez-King\*

## SUMMARY

Postmortem and neuroimaging studies of Major Depressive Disorder patients have revealed changes in brain structure. In particular the reduction in prefrontal cortex and in hippocampus volume has been described. In addition, a variety of cytoarchitectural abnormalities have been described in limbic regions of major depressive patients. Decrease in neuronal density has been reported in the hippocampus, a structure involved in declarative, spatial and contextual memory. This structure undergoes atrophy in depressive illness along with impairment in cognitive function. Several studies suggest that reduction of hippocampus volume is due to the decreased cell density and diminished axons and dendrites. These changes suggested a disturbance of normal neuronal polarity, established and maintained by elements of the neuronal cytoskeleton. In this review we describe evidence supporting that neuronal cytoskeleton is altered in depression. In addition, we present data indicating that the cytoskeleton can be a potential target in depression treatment.

Neurons are structural polarized cells with a highly asymmetric shape. The cytoskeleton plays a key role in maintain the structural polarization in neurons which are differentiated in two structural domains: The somato-dendritic domain and the axonal domain. This differentiated asymmetric shape, depends of the cytoskeletal organization which support, transport and sorts various molecules and organelles in different compartments within the cell. Microtubules determine the asymmetrical shape and axonal structure of neurons and form the tracks for intracellular transport, of crucial importance in axonal flux. Actin microfilaments are involved in force generation during organization of neuronal shape in cellular internal and external movements and participate in growth cone formation. This important cytoskeletal organization precede the formation of neurites that eventually will differentiated into axons or dendrites, a process that also comprises a dynamic assembly of the three cytoskeletal components. Intermediate filaments are known in neurons as neurofilaments spatially intercalated with microtubules in the axons and facilitate the radial axonal growth and the transport. Neurofilaments also act supporting other components of the cytoskeleton. All changes and movements of the cytoskeletal organization are coordinated by cytoskeletal associated proteins such as the protein tau and the microtubule asso-

ciated proteins (MAPs). Also, specific interactions of microfilaments, microtubules and filaments which are regulated by extracellular signals take place in modulation of the cytoskeletal rearrangements.

The polarized structure and the highly asymmetric shape of neurons are essentials for neuronal physiology and it appears to be lost in patients with a Major Depressive Disorder. Histopathological studies have shown that the hippocampus and frontal cortex of patients with major depressive disorder have diminished soma size, as well as, have decreased dendrites and cellular volume. Dendrite formation depends mainly in microfilaments organization as well as in polarization of the microtubule binding protein MAP2. In addition, there is a decreased synaptic connectivity and an increased oxidative stress, which originates abnormalities in the cytoskeletal structure. These neuronal changes originate alterations in the brain functionality such as decreased cognitive abilities and affective dis-regulations, usually encountered in patients with depression. Therefore, pathologic lesions implicating an altered cytoskeletal organization, may have an important role in decreased cognitive functions, observed in depression, as well as in changes in the brain volume, explained by a lost of neuronal processes such as axons, dendrite processes or dendritic spines, rather than by loss of neuronal or glial cell bodies. This explanation is supported by light immunomicroscopy of brain slices post-mortem stained with specific antibodies.

Psychological stress which causes oxidative stress has also been suggested to cause a decrease of neuronal volume in the prefrontal cortex, altering the synaptic connections established with the hippocampus. This conclusion was drawn from studies in animal models of psychological stress associated with molecular measurements where defects in the expression of MAP1 and sinaptophysin were found, suggesting that defects in cytoskeletal associated proteins could underlie some cytoarchitectural abnormalities described in depression. Together all the evidence accumulated indicates that major depression illness and bipolar depression are mental disorders that involve loss of axons and dendrites in neurons of the Central Nervous System, that in consequence cause disruption of synaptic connectivity. Thus is possible that depression can be considered as a cytoskeletal disorder, therefore this cellular structure could be a drug target for therapeutic approaches by restoring normal cytoskeleton structure and precluding damage caused by oxygen-reactive species.

\* Departamento de Neurofarmacología, Subdirección de Investigaciones Clínicas y Unidad de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Dra. Gloria Benítez-King, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Subdirección de Investigaciones Clínicas. Departamento de Neurofarmacología. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México D.F. Teléfono (525) 573 2437, Fax (525) 513 3722, E-mail: bekin@imp.edu.mx

Recibido: 12 de octubre de 2006. Aceptado: 17 de noviembre de 2006.

In this regard, melatonin, the hormone secreted by pineal gland during dark phase of the photoperiod, has two important properties that can be useful in treatment of mental disorders. First, the melatonin is a potent free-radical scavenger and second this hormone governs the assembly of the three main cytoskeletal components modulating the cytoskeletal organization. This notion is supported by direct action of melatonin effects on cytoskeletal organization in neuronal cells. In N1E-115 neuroblastoma cells, melatonin induced a two-fold increase in number of cells with neurites 1 day after plating; the effect lasting up to 4 days. Induction of neurite outgrowths is optimal at 1 nM melatonin and in presence of hormone the cells grew as clusters with long neurites forming a fine network to make contact with adjacent cells. Immunofluorescence of N1E-115 cells cultured under these conditions showed tubulin staining in long neurite processes connecting cells to each other. Neurite formation is a complex process that is critical to establish synaptic connectivity. Neuritogenesis takes place by a dynamic cytoskeletal organization that involves microtubule enlargement, microfilament arrangement, and intermediate-filament reorganization.

In particular, it is known that vimentin intermediate filaments are reorganized during initial stages of neurite outgrowth in neuroblastoma cells and cultured hippocampal neurons. Evidence has been published indicating that increase in microtubule assembly participates in neurite formation elicited by melatonin antagonism to calmodulin. Moreover, recently it was reported that melatonin precludes cytoskeletal damage produced by high levels of free radicals produced by hydrogen peroxide, as well as, damage caused by higher doses of the antipsychotics haloperidol and clozapine. N1E-115 cells incubated with either 100  $\mu$ M hydrogen peroxide, 100  $\mu$ M haloperidol, or 100  $\mu$ M clozapine undergo a complete cytoskeletal retraction around the nucleus. By contrast, N1E-115 cells incubated with hydrogen peroxide, clozapine, or haloperidol followed by the nocturnal cerebrospinal fluid concentration of melatonin (100 nM) showed a well preserved cytoskeleton and neuritogenesis. Thus melatonin is a neuroprotective compound, since protects the neurocytoskeletal organization against damage caused by high concentrations of antipsychotics and oxidative stress.

As mentioned previously, polarity is intrinsic to neuronal function. In neurons, somatodendritic domain receives and decodes incoming information and axonal domain delivers information to target cells. Progressive loss of neuronal polarity is one of the histopathologic events in depression. Cytoskeletal collapse underlie the loss of structural polarity and it is known that precede neuronal death and disappearance of synaptic connectivity. Drugs that prevent the loss of polarity and cytoskeleton retraction intrinsic to these diseases, as well as damage in cytoskeletal structure produced by oxidative stress can be extremely useful in depression treatment. Melatonin is a potent free-radical scavenger that also acts as a cytoskeleton regulator; thus, we speculate that this hormone could be useful in prevention and alleviation of psychiatry diseases with synaptic connectivity disruption. Clinical trials show that melatonin administration is followed by alleviation of circadian disturbances and cognitive function in various neuropsychiatry diseases. Moreover, in depression, melatonin improves sleep. Thus, as suggestive as this information appears, controlled clinical trials will be necessary to investigate the beneficial effects of melatonin and other drugs in the depression treatment.

**Key words:** Depression, cytoskeletal, melatonin, hippocampus, neurites.

## RESUMEN

Estudios preclínicos y de neuroimágenes cerebrales, han demostrado que las regiones corticales de áreas cerebrales como el hipocampo (corteza límbica), la corteza prefrontal (neocorteza de asociación), y la corteza del cíngulo (componente clave del sistema límbico) están involucradas en la neuropatología de la depresión y en la respuesta al estrés. Estas estructuras muestran alteraciones morfológicas como disminución en el volumen y en el tamaño del soma neuronal. Lo anterior, aunado a la reducción en las ramificaciones dendríticas, la complejidad de las espinas dendríticas y en los procesos gliales, explican la reducción en el volumen del hipocampo, la corteza prefrontal y la corteza del cíngulo en la depresión, y sugiere actividad neuronal disminuida.

La forma neuronal y la organización de las moléculas y proteínas estructurales en sitios específicos subcelulares está determinada por el citoesqueleto. Este fenómeno de polarización estructural es esencial para que las neuronas adopten una forma asimétrica y para su funcionamiento. La pérdida de la polaridad neuronal, manifestada como una pérdida de las dendritas en la corteza frontal y en el hipocampo, así como la disminución del volumen celular, es uno de los sucesos histopatológicos que ocurren en la depresión mayor. La formación de las dendritas y de los axones depende de la organización de los microtúbulos y los microfilamentos. Asociados a estos cambios estructurales, la depresión produce una pérdida de la conectividad sináptica interneuronal y un incremento en el estrés oxidativo. Recientemente, se ha descrito que el estrés oxidativo origina alteraciones en la organización de los microtúbulos y los microfilamentos. Estos cambios originados a nivel celular se traducen en alteraciones del funcionamiento cerebral, como son la pérdida de las capacidades cognitivas y las alteraciones afectivas. Ambos síntomas están presentes en la depresión.

Esta evidencia sugiere que la depresión es una enfermedad del citoesqueleto y que esta estructura celular puede ser un blanco terapéutico en el tratamiento de la depresión, para reestablecer las dendritas y los axones perdidos y la conectividad sináptica. Se ha descrito que la plasticidad neuronal es un proceso en el que el citoesqueleto tiene un papel primordial, ya que genera nuevas conexiones sinápticas a través de la formación de axones y dendritas. En este sentido, se ha sugerido que la plasticidad neuronal de la formación hipocampal se modifica por la acción de compuestos antidepresivos, ya que estos bloquean y revierten la atrofia de las neuronas hipocampales e incrementan la supervivencia celular en esta región; e indica que la organización del citoesqueleto también es modificada por los fármacos antidepresivos. Por otro lado, los experimentos con modelos animales, sometidos a estrés, han establecido que en la depresión la neurogénesis está alterada, ya que se ha observado una inhibición en la proliferación de nuevas neuronas en el cerebro adulto. Se ha demostrado que el tratamiento con antidepresivos incrementa la neurogénesis en el hipocampo adulto y que las crisis electroconvulsivas incrementan la neurogénesis hipocampal en la rata adulta. Lo anterior plantea el uso de fármacos que estimulen la neurogénesis para promover la plasticidad neuronal, la migración y la diferenciación de las células de la glía radial en las neuronas, como alternativa en el tratamiento de la depresión. De esta forma, el empleo de fármacos cuyo blanco sea el citoesqueleto y que estimulen la neurogénesis, son alternativas terapéuticas para el tratamiento de la depresión. La melatonina es un compuesto que actúa como un potente captador de radicales libres, como modulador del citoesqueleto y como promotor de la formación de nuevas neuritas que eventualmente madurarán en los axones y las dendritas. En esta revisión se describirá la eviden-

cia que indica que en la depresión está alterado el citoesqueleto neuronal. También se presentarán los datos que apoyan el empleo de moduladores del arreglo del citoesqueleto como una nueva alternativa terapéutica. En particular se presentará evidencia de la función de la melatonina como neuroprotector y no sólo como agente antioxidante, sino que además previene y reestablece la estructura del neurocitoesqueleto, dañado por los radicales libres y por las altas concentraciones de antipsicóticos. Los resultados obtenidos hasta ahora indican la necesidad de realizar estudios clínicos controlados, para determinar la posible utilidad de la melatonina en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas.

**Palabras clave:** Depresión, citoesqueleto, melatonina, hipocampo, neuronas.

## INTRODUCCIÓN

El término depresión describe un espectro de trastornos en el estado de ánimo que van de lo mediano a lo grave y de lo transitorio a lo persistente. Los síntomas depresivos tienen significado clínico cuando interfieren con las actividades de la vida cotidiana y persisten al menos dos semanas. El diagnóstico depende de la presencia de dos síntomas cardinales: disminución persistente en el estado de ánimo y pérdida del interés o placer, para llevar a cabo actividades de la vida cotidiana. Entre los tipos de depresión se incluye el trastorno depresivo mayor y la depresión bipolar maníaco-depresiva. El trastorno depresivo mayor se refiere a un síndrome que requiere la presencia de 5 o más de los siguientes síntomas: estado de ánimo depresivo, pérdida o ganancia sustancial de peso, insomnio o hipersomnia, sentimientos de no valer nada o culpabilidad inapropiada, pensamientos recurrentes de muerte, suicidio o intento suicida, decremento en el interés o en el placer, retardo o agitación psicomotora, fatiga o pérdida de energía, y disminución en la habilidad para pensar y concentrarse (tomado de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup> edición). Los síntomas deben estar presentes en un periodo mínimo de dos semanas. Con respecto a la depresión bipolar, ésta se relaciona con la ocurrencia de episodios de depresión mayor y manía (53).

Actualmente la depresión afecta a la población entre 8 y 12% en el mundo(2). La Organización Mundial de la Salud, estima que la depresión será la segunda causa más importante de incapacidad en todo el mundo para el 2020 (53).

Respecto al tratamiento farmacológico de la depresión, hay cuatro principales clases de fármacos antidepressivos: tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la monoamino oxidasa e inhibidores de la recaptura de noradrenalina.

Se han desarrollado varias teorías con el fin de explicar el sustrato neurobiológico de la depresión. Uno de

los cambios observados consistentemente en humanos que sufren de depresión y en modelos animales con este trastorno es la atrofia y la disfunción del hipocampo (20, 30, 37, 66). Se ha demostrado que altos niveles de glutamato y glucocorticoides contribuyen a la retracción dendrítica en neuronas piramidales de CA3 del hipocampo (38, 46) y que estas alteraciones pueden tener una correlación estructural a nivel celular.

En este artículo se revisará la información relevante sobre las alteraciones en el citoesqueleto neuronal presentes en la depresión, así como su posible participación en la patofisiología de esta enfermedad. Asimismo, se sugiere el uso de la melatonina como terapia coadyuvante en el tratamiento de la depresión y se propone como nueva alternativa complementaria para el tratamiento de esta enfermedad, el reestablecimiento de la citoarquitectura neuronal y de los circuitos neuronales alterados, a partir de células pluripotenciales (neurogénesis).

## EL CITOESQUELETO NEURONAL

Las neuronas son células que tienen una forma asimétrica y un alto grado de polaridad morfofuncional. En estas células se han descrito dos dominios principales: 1) el dominio somatodendrítico, receptor y decodificador de la información entrante, y 2) el dominio axonal, que transmite esa información a las células blanco (9). La organización de los tres componentes principales del citoesqueleto, como los microtúbulos, los microfilamentos y los neurofilamentos, participa en el mantenimiento de la forma asimétrica de las neuronas y en concentrar diferentes elementos estructurales en sitios específicos del citoplasma, de la membrana plasmática o del núcleo (polarización estructural) (9). Así, la citoarquitectura juega un papel determinante en la formación de neuritas y axones (45), en el transporte axonal (60), y en la formación de conos de crecimiento y de dendritas, debido a que son las estructuras especializadas en recibir y transmitir la información. Los axones están constituidos principalmente por microtúbulos, neurofilamentos y por la proteína tau, misma que se asocia a los microtúbulos para conferirles estabilidad (9). Las dendritas están constituidas por microfilamentos, microtúbulos y por la proteína unida a microtúbulos 2 (MAP2) (35). Esta última proteína está enriquecida en las dendritas y no está presente en los axones, por lo que se ha utilizado como molécula marcadora, para identificar los árboles dendríticos (35, 44). En tanto que en los axones, la proteína tau está concentrada en gran cantidad y no se encuentra en las dendritas, por lo que se ha utilizado como una proteína marcadora del dominio axonal (5). El citoesqueleto tam-

bién tiene un papel clave en el establecimiento de las conexiones interneuronales y en la formación de las sinapsis. Por lo tanto, el ordenamiento de los diferentes elementos estructurales en la neurona es esencial para el funcionamiento de la liberación de los neurotransmisores (72), el transporte axoplásmico (60), y el reclutamiento de receptores de los neurotransmisores en sitios específicos de la membrana plasmática (74), etc. El desarrollo neuronal está directamente vinculado con la formación de neuritas y en este proceso los microfilamentos de actina tienen una participación esencial (62). La actina es una de las proteínas más abundantes en las neuronas, y está presente como actina globular o G y como actina filamentosa o F (23). La abundancia relativa de estas formas, se relaciona con los requerimientos celulares dinámicos necesarios para cambiar la estructura celular, para inducir la motilidad y para la formación de fibras de tensión, los conos de crecimiento y las dendritas. Por otra parte los filamentos intermedios y los microtúbulos tienen un papel clave en el proceso de alargamiento de las neuritas y también existe un equilibrio entre la cantidad de tubulina polimerizada y la tubulina globular (25, 64). Esta evidencia en su conjunto indica que el citoesqueleto tiene un papel clave en el establecimiento de las conexiones sinápticas, por su participación como agente estructural y como organizador de las diferentes moléculas para formar los axones y las dendritas.

#### **MODIFICACIONES EN LA CITOARQUITECTURA Y EL CITOESQUELETO NEURONAL EN LA DEPRESIÓN**

Estudios preclínicos y neuroimágenes cerebrales, han demostrado que las regiones corticales de áreas cerebrales como el hipocampo (corteza límbica) y la corteza prefrontal (neocorteza de asociación), están involucradas en la neuropatología de la depresión y en la respuesta frente al estrés. Dichas estructuras muestran alteraciones morfológicas como la disminución en el volumen y en el tamaño del soma de las neuronas piramidales y en las células granulares del giro dentado (69). La disminución en el tamaño del soma neuronal y en las ramificaciones dendríticas, dentro de la complejidad de las espinas dendríticas y en los procesos gliales, explican la reducción en el volumen del hipocampo en pacientes con trastorno depresivo mayor. Se ha sugerido también que la reducción en el volumen del hipocampo es el resultado de una pérdida en el número de neuronas debido al efecto neurotóxico de los glucocorticoides (47, 63, 64).

Las alteraciones en la conducta social, los estados de ánimo depresivos y los déficits en la memoria de traba-

jo, sugieren la participación de la corteza prefrontal en la patofisiología de la depresión. Al igual que sucede en el hipocampo, se ha descrito una disminución en el volumen de la corteza prefrontal en pacientes con diagnóstico de depresión (14). En el estrés psicológico, también se ha sugerido que éste altera el volumen celular de la corteza prefrontal por sus conexiones con el hipocampo y con otras regiones cerebrales claves, involucradas en la respuesta al estrés (núcleo paraventricular del hipotálamo, amígdala y núcleo monoaminérgico del tallo cerebral) (33). Además, se ha observado una disminución en el número y en la densidad de las células gliales en diferentes regiones de la corteza prefrontal de pacientes con trastornos del estado de ánimo (57, 58) así como el incremento del tamaño y los cambios en la forma del núcleo glial en la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes con depresión bipolar (58).

Además, la densidad de las células neuronales piramidales (neuronas de gran tamaño), está disminuida en las capas II, III y V de la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes con depresión bipolar (58). Esta reducción en el número de células piramidales puede indicar, según Rajdowska y cols. (58), que las proyecciones glutamatérgicas a otras áreas corticales y núcleos subcorticales, están disminuidas en los pacientes con depresión bipolar. En el caso del trastorno depresivo mayor, también se ha observado una disminución de la densidad de neuronas largas en la región prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, asociada al incremento de la densidad de neuronas pequeñas (57). Lo anterior puede sugerir que la disminución en la densidad neuronal de la corteza prefrontal, puede deberse a una pérdida neuronal en pacientes con depresión bipolar y que una retracción o deficiencia en el desarrollo neuronal ocurre en el trastorno depresivo mayor (56). En el cuadro 1 se muestran los principales cambios de densidad y el volumen descritos en la depresión mayor y en la depresión bipolar.

La corteza del cíngulo anterior también presenta alteraciones morfológicas en los pacientes con depresión. Esta estructura es un componente clave del sistema límbico y está íntimamente involucrada en la atención, la motivación y la conducta dirigida a un objetivo (55). Se ha descrito que los pacientes con trastorno depresivo mayor y depresión bipolar presentan una reducción en el tamaño del soma neuronal. En el caso de depresión bipolar se presenta una reducción en el agrupamiento de las neuronas en la capa 5 de la corteza del cíngulo anterior. Asimismo, se ha encontrado un incremento en la densidad neuronal de la capa 5 en el trastorno depresivo mayor y en la capa 6 en la depresión bipolar. Dado que el tamaño del soma neuronal se ha correlacionado con la extensión de la arboriza-

**CUADRO 1. Cambios en la densidad y volumen neuronal asociados con la depresión.**

Tipo de depresión	Hipocampo				Corteza prefrontal				Referencias
	Volumen		Densidad		Volumen		Densidad		
	Neurona	Glia	Neurona	Glia	Neurona	Glia	Neurona	Glia	
Trastorno depresivo mayor	DIS		AUM	AUM	DIS			DIS	Stockmeier y cols. (2004) Drevets y cols.(1997) Rajdowska y cols. (1999)
Depresión bipolar					DIS		DIS	DIS	Rajdowska y cols. (2001)

DIS: disminuido; AUM: aumentado.

ción dendrítica (24), la identificación de la reducción en el soma neuronal sugiere actividad neuronal disminuida en la corteza del cíngulo anterior de pacientes con depresión (7).

El citoesqueleto es la estructura celular que mantiene la forma asimétrica de las neuronas y que constituye los axones y las dendritas, indispensables para la neurotransmisión. Dado que existe disminución del volumen y la densidad neuronal, así como la pérdida de las dendritas y las arborizaciones y espinas dendríticas en los pacientes deprimidos, se podría considerar a la depresión como una enfermedad del neurocitoesqueleto.

Las alteraciones en el citoesqueleto asociadas a la depresión, se han demostrado en modelos animales. Ejemplo de esto son las ratas sometidas a nado forzado; este es un modelo de depresión en donde se induce la desesperanza. En el cerebro de estas ratas, el área CA3 y el giro dentado del hipocampo mostraron una reducción significativa en la subunidad ligera de los neurofilamentos (59). Una vez que los neurofilamentos dan soporte estructural a los axones y a las dendritas, dichas modificaciones podrían conducir a una alterada arborización dendrítica y revelar anomalías de la forma de las dendritas, lo que causaría consecuencias en la neurotransmisión. También se ha descrito una disminución en los filamentos intermedios de astrocitos en el cerebelo de pacientes con trastorno depresivo mayor o depresión bipolar. Esto se ha asociado con la disminución en la función glial en este tipo de trastornos (27).

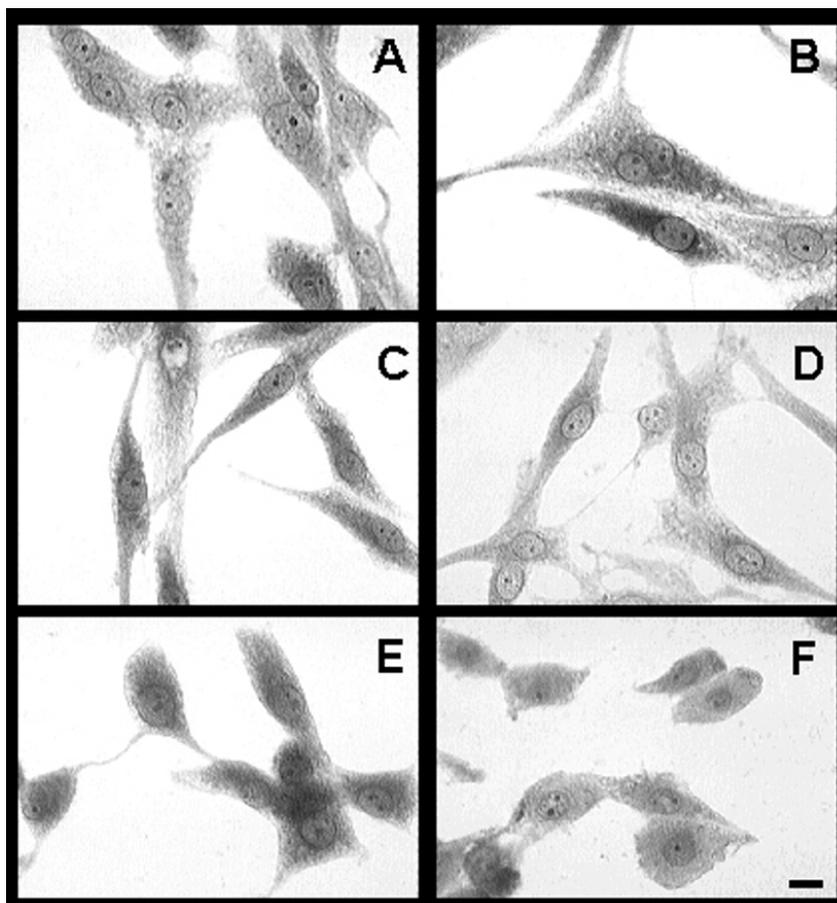
Además de los neurofilamentos gliales, se han descrito alteraciones en otras proteínas asociadas al citoesqueleto. Por ejemplo, en un modelo animal de estrés repetido, se ha encontrado un decremento en el hipocampo de la expresión de la sinaptofisina, que es un marcador de la sinapsis y un incremento en la expresión de la proteína 1 asociada a microtúbulos (MAP1), cuya función es estabilizar a los microtúbulos y a los axones (76). La expresión anormal de estas proteínas indica una alteración de las conexiones sinápticas en la depresión y la evidencia en su conjunto sugiere que la depresión puede considerarse como una enfermedad del neurocitoesqueleto.

## EFFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN LA CITOARQUITECTURA NEURONAL

Aunque la evidencia es escasa e indirecta, existen resultados que indican que el citoesqueleto neuronal es un blanco terapéutico de fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión. La plasticidad neuronal es un proceso en el que el citoesqueleto tiene un papel primordial y por el que se generan nuevas conexiones sinápticas a través de la formación de axones y dendritas. En este sentido, se ha sugerido que la plasticidad neuronal de la formación hipocámpal se modifica por la acción de compuestos antidepressivos (16), ya que estos bloquean y revierten la atrofia de las neuronas hipocámpales e incrementan la supervivencia celular en esta región; esto indica que la organización del citoesqueleto también es modificada por los fármacos antidepressivos.

Un ejemplo de esto es el gen que codifica a la proteína ARC, asociada al citoesqueleto, que se expresa al inicio del proceso de la plasticidad neuronal (32). La expresión de este gen se incrementa en ratas tratadas con paroxetina, desipramina, venlafaxina, tranilcipromina y S33005. Ya que los antidepressivos modifican el transporte y el metabolismo de las monoaminas en regiones involucradas en la regulación del estado de ánimo (51, 52), y dado que una de las funciones de ARC es incrementar la probabilidad de la neurotransmisión en sinápsis específicas, es posible que estos compuestos antidepressivos fortalezcan las sinápsis que incrementan la expresión de esta proteína en las regiones cerebrales que regulan el estado de ánimo.

Por otro lado, se ha observado que el tratamiento de diferentes concentraciones de fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, produce modificaciones en el citoesqueleto en células de neuroblastoma N1E-115 (Fig. 1). Este fármaco administrado en dosis bajas, cercanas a las dosis terapéuticas de inicio de tratamiento de la depresión ( $10^{-7}$ ,  $10^{-9}$  y  $10^{-11}$  M) incrementa la formación de neuritas, mientras que en dosis altas ( $10^{-5}$ ,  $10^{-3}$ ), produce daño celular, ya que se ha observado retracción celular del citoesqueleto alrededor del núcleo (Fig. 1). Son necesarios estudios posteriores para establecer la relación de las modificacio-



**Fig. 1.** Efecto de la fluoxetina sobre la organización del citoesqueleto en las células de neuroblastoma N1E-115. Las células se incubaron con vehículo (A) o con fluoxetina  $10^{-11}$  M (B),  $10^{-9}$  M (C),  $10^{-7}$  M (D),  $10^{-5}$  M (E),  $10^{-3}$  M (F) durante cuatro horas. Posteriormente las células se fijaron y se tiñeron con azul de Coomassie.

nes en el citoesqueleto, producto de concentraciones bajas de fluoxetina con el efecto antidepresivo de este fármaco. Sin embargo, se ha sugerido que los antidepresivos pueden regular la estructura del citoesqueleto a través de la modificación de las vías de señalización. Estos compuestos activan las proteína-quinasas dependientes de calcio-calmodulina y del AMPc. A su vez, estas quinasas modulan el grado de fosforilación de algunas proteínas asociadas al citoesqueleto tales como las MAP2 y la sinaptotagmina (54). Estos datos, aunque indirectos, sugieren que los antidepresivos pueden actuar sobre diferentes vías de transducción de señales modificando el equilibrio de fosforilación de proteínas y en consecuencia al neurocitoesqueleto.

Otro compuesto utilizado como estabilizador del estado de ánimo y que actúa modificando al neurocitoesqueleto, a través de su acción sobre las vías de transducción de señales, es el litio. El tratamiento crónico con este compuesto ejerce efectos complejos en la actividad de la adenilato ciclasa e incluye una elevación de la adenilato ciclasa basal, pero con una atenuación de una variedad de respuestas mediadas por el recep-

tor (41). Por ejemplo, la administración aguda del litio disminuye la función de  $G_i$  mediante la estabilidad de la conformación inactiva de esta proteína (43) y facilita las respuestas mediadas por la PKC. En tanto, el tratamiento prolongado con litio atenúa las respuestas mediadas por los esteres de forbol, acompañado por una regulación a la baja de las isoformas de la PKC (42).

Uno de los efectos del litio sobre las vías de señalización, es inhibir la glicógeno sintetasa 3 beta (GSK-3) y su efecto sobre la cantidad relativa de la  $\beta$ -catenina, un sustrato de la GSK-3. La  $\beta$ -catenina se asocia al neurocitoesqueleto y participa en el desarrollo del cerebro, para dar forma a las neuronas en la actividad cognitiva y en el crecimiento dendrítico (29, 77). Se ha sugerido que el efecto antidepresivo del litio es mediado por su acción inhibitoria de la GSK-3 ya que el inhibidor de esta enzima (el compuesto L803-mts) tiene una actividad antidepresiva en ratas y conduce a la acumulación de la  $\beta$ -catenina en el hipocampo del ratón. Además, el litio altera los microtúbulos y la estructura neuronal por la inhibición de GSK-3 (34). El tratamiento con litio en cultivos de neuronas sensoriales del ganglio de

la raíz dorsal de las ratas recién nacidas, causa una desorganización de los microtúbulos en los axones, que adoptan una forma de zig-zag. Los conos de crecimiento llegan a ser muy grandes, con anomalías en la extensión de los microtúbulos, prolongados fuera del borde de los mismos conos de crecimiento (75). La administración del litio también incrementa el número de ramificaciones de los axones colaterales que se forman proximales a los conos de crecimiento (75) e inhibe el colapso de los conos de crecimiento que muestran alargamiento durante la dosificación de estos fármacos (75). La evidencia obtenida a la fecha sugiere que los antidepresivos actúan sobre algunas vías de señalización, con modificaciones en el estado de fosforilación de proteínas asociadas al citoesqueleto y por lo tanto en su organización.

En apoyo a que los tratamientos antidepresivos modifican al citoesqueleto, puede utilizarse la administración crónica de crisis electroconvulsivas (ECS). Este tratamiento induce arborización de las fibras musgosas en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo (73) y dado que las arborizaciones dendríticas se constituyen por el arreglo dinámico de los microfilamentos de actina, dicha evidencia sugiere que el tratamiento con ECS reorganiza el citoesqueleto de las neuronas granulares del giro dentado del hipocampo.

### **LA MELATONINA: UN MODULADOR DEL CITOESQUELETO**

Como ya describimos, en la depresión el citoesqueleto de las neuronas del hipocampo y de la corteza prefrontal se encuentra alterado. También se ha presentado evidencia de que los antidepresivos modifican la organización del citoesqueleto, por lo que es posible que los compuestos moduladores de la citoarquitectura neuronal actúen sobre las vías de señalización puedan ser útiles en el tratamiento de la depresión y prevenir los cambios que se presentan en el citoesqueleto neuronal en esta enfermedad. Ya que la estructura celular está íntimamente asociada a la función, el reestablecimiento del citoesqueleto por este tipo de compuestos podría ser útil para reestablecer las conexiones sinápticas, o bien para establecer nuevas vías de neurotransmisión a través de la estimulación de la formación de las neuritas y su maduración en axones o dendritas.

Un compuesto que induce la formación de nuevas neuritas y que organiza al neurocitoesqueleto es la melatonina. Este compuesto es una indolamina secretada por la glándula pineal y actúa como una hormona, como un factor tisular, como una vitamina y como un autacoide y paracoide debido a su actividad autócrina y parácrina (70).

En la actualidad, se sabe que la melatonina actúa como un modulador de la organización de los tres componentes principales del citoesqueleto ya que promueve la formación de nuevas neuritas en las células en cultivo N1E-115. Esta indolamina incrementa la formación de los conos de crecimiento y el número de células con neuritas alargadas (3). Además, en un modelo de neurodegeneración inducido con el ácido oca-daico, la melatonina también induce la neuritogénesis y protege y reestablece la organización del citoesqueleto en el soma de la neurona y en las prolongaciones citoplasmáticas (28). El mecanismo por el que la melatonina modula el arreglo del citoesqueleto sólo se conoce parcialmente. A la fecha, se sabe que las interacciones de la melatonina con la calmodulina y con la proteína cinasa C (PKC) participan en este proceso (4).

Varios estudios han demostrado que en pacientes con depresión, los niveles de melatonina se encuentran disminuidos (18, 68, 71) y que los fármacos antidepresivos como la desipramina y la oxaprotilina, producen un efecto estabilizador en la secreción de la misma (49, 67). Sin embargo, los inhibidores de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina, afecta negativamente la secreción de esta indolamina (8), en tanto que la administración de fluvoxamina incrementa las concentraciones de la melatonina en la sangre (12, 13, 22, 67). Estos resultados contradictorios no permiten concluir si la carencia de la melatonina tiene algún papel en la patofisiología de la depresión. No obstante, sus propiedades como modulador del neurocitoesqueleto y el hecho de que se encuentren disminuidos los niveles de la misma en pacientes con depresión, aunado a su acción como captador de radicales libres, muestran a la melatonina como un compuesto que puede ser utilizado en el tratamiento de la depresión.

### **OTRAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN**

Las terapias de reemplazamiento de células neuronales están basadas en la idea de que la pérdida de la función neurológica ocasionada por los procesos degenerativos puede ser corregida a través de la introducción de células nuevas que puedan reemplazar la función de las neuronas perdidas. Estas terapias de reemplazamiento se apoyan en diversos conocimientos sobre la generación de células neuronales, a partir de células pluripotenciales; dicho proceso es conocido como neurogénesis.

Dado que en la depresión existe una pérdida de la densidad de las neuronas en el hipocampo y en la corteza prefrontal, el uso de fármacos que estimulen la neurogénesis y promuevan la plasticidad neuronal, la migración y diferenciación de las células de la glía ra-

dial en neuronas, podría ser una nueva alternativa en el tratamiento de la depresión, ya que las nuevas neuronas eventualmente se podrían incorporar en los circuitos neuronales existentes, para lograr conexiones, liberar neurotransmisores y formar proyecciones axonales en sitios relevantes del cerebro. De esta forma las nuevas neuronas se integrarían en los circuitos del Sistema Nervioso, para reemplazar a la circuitería perdida (50). Una conexión clave entre la neurogénesis y la depresión, son los estudios de estrés, que puede precipitar o empeorar la depresión (6, 21). El estrés produce un efecto profundo en la neurogénesis y causa rápidas e importantes reducciones en la proliferación de neuronas nuevas en el cerebro adulto (1, 39). El estrés prenatal también decrementa la neurogénesis en el hipocampo adulto y está asociado con la reducción en el aprendizaje de la rata (31), así como en la conducta emocional del mono *rhesus* (10). Estos estudios sugieren que en la depresión la neurogénesis está alterada y apoyan el uso de fármacos estimuladores de la neurogénesis para el tratamiento de la depresión (15).

## NEUROGÉNESIS Y ANTIDEPRESIVOS

Se ha demostrado que el tratamiento con antidepresivos (inhibidores de la recaptura de serotonina o noradrenalina e inhibidores de la monoaminoxidasa) incrementan la neurogénesis en el hipocampo adulto (11, 36, 61), y que las crisis electroconvulsivas incrementan la neurogénesis hipocampal en la rata adulta (26). La inducción de la neurogénesis por los antidepresivos depende del tratamiento crónico, concordante con la temporalidad de la acción terapéutica de estos medicamentos. Los tratamientos antidepresivos influyen por lo menos en dos aspectos importantes de la neurogénesis en el adulto: la proliferación y la sobrevivencia de neuronas nuevas. Un estudio ha demostrado que los antidepresivos incrementan la tasa de nacimiento de células nuevas (40). Además, la administración de antidepresivos en el momento en que un porcentaje de células nuevas experimenta un proceso de neurodegeneración, incrementa el número de neuronas que sobrevive en este periodo crítico (48). Se ha demostrado también que los antidepresivos incrementan el índice de maduración neuronal, determinado por el índice de crecimiento del proceso (número y longitud de las dendritas) de nuevas neuronas. Así, el antidepresivo rolipram incrementa la maduración neuronal (19), la proliferación y la sobrevivencia neuronal (48). Por otra parte, la fluoxetina incrementa las divisiones simétricas de células progenitoras neurales amplificadas, debido al incremento del número de neuronas nuevas en el giro dentado en ratones transgénicos (17).

## CONCLUSIONES

En la última mitad del siglo pasado la terapia antidepresiva se basó en la actividad farmacológica de diversos compuestos para modular el tono serotoninérgico y noradrenérgico. En la actualidad, el nuevo conocimiento surgido de disciplinas como la biología celular, que emplean como herramientas a la proteómica y la genómica, han puesto al descubierto la utilidad de nuevas alternativas en el tratamiento de la depresión. Entre estas, el citoesqueleto neuronal como blanco terapéutico de los antidepresivos puede resultar útil para reestablecer la polaridad morfofuncional de las neuronas y de esta forma reestablecer la conectividad sináptica perdida en los pacientes deprimidos.

## REFERENCIAS

1. ALONSO R, GRIEBEL G, PAVONE G, STEMMEIN J y cols.: Blockade of CRF (1) or V (1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry*, 9:278–286, 2004.
2. ANDRADE L, CARAVEO-ANDUAGA JJ, BERGLUND P, BIJL RV y cols.: DE The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12:3–21, 2003.
3. BELLON A, ORTIZ-LOPEZ L, RAMIREZ-RODRIGUEZ G, ANTON-TAY F, BENITEZ-KING G: Melatonin induces neuritogenesis at early stages in N1E-115 cells through actin rearrangements via activation of protein kinase C and Rho-associated kinase. *Pineal Research* (en prensa), 2006.
4. BENITEZ-KING G, ANTON-TAY F: The role of melatonin in cytoskeletal remodeling is mediated by calmodulin and protein kinase C. *Front Horm Res*, 21:154-159, 1996.
5. BINDER LI, FRANKFURTER A, REBHUN LI: The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol*, 101:1371-1378, 1985.
6. BROWN J, COOPER-KUHN CM, KEMPERMANN G, VAN PRAAG H y cols.: Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur J Neurosci*, 17:2042–2046, 2003.
7. CHANA G, LANDAU S, BEASLEY C, EVERALL PI, COOTTER D: Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: Evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. *Biol Psychiatry*, 53:1086-1098, 2003.
8. CHILDS PA, RODIN I, MARTIN NJ, ALLEN NH y cols.: Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiatry*, 166:196–198, 1995.
9. CID-ARREGUI A, DE HOOP M, DOTTE CG: Mechanism of neuronal polarity. *Neurobiol Aging*, 16:239-243, 1995.
10. COE C, KRAMER M, CZECH B, GOULD E y cols.: Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, 54:1025–1034, 2003.
11. CZECH B, MICHAELIS T, WATANABE T, FRAHM J y cols.: Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Nat Acad Sci USA*, 98:12796–12801, 2001.

12. DEMISCH K, DEMISCH L, BOCHNIK HJ, ALTHOFF PH y cols.: Melatonin and cortisol increase after fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol*, 22:620–622, 1986.
13. DEMISCH K, DEMISCH L, NICKELSEN T, RIETH R: The influence of acute and subchronic administration of various antidepressants on early morning melatonin plasma levels in healthy subjects: increases following fluvoxamine. *J Neural Transm*, 68:257–70, 1987.
14. DREVETS WC, PRICE JL, SIMPSON JR Jr, TODD RD y cols.: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386:824–827, 1997.
15. DUMAN RS: Depression: A case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*, 56:140–145, 2004.
16. DUMAN RS, MALBERG J, THOME J: Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, 46:1181–1191, 1999.
17. ENCINAS MJ, VAAHTOKARI A, ENIDOLOPOV G: Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *PNAS*, 103:8233–8238, 2006.
18. FRAZER A, BROWN R, KOCSIS J y cols.: Patterns of melatonin rhythms in depression. *J Neural Transm*, 21:269–90, 1986.
19. FUJIOKA T, FUJIOKA A, DUMAN RS: Activation of cAMP signaling facilitates the morphological maturation of newborn neurons in adult hippocampus. *J Neurosci*, 24:319–328, 2004.
20. GALEA LAM, MCEWEN BS, TANAPAT P, DEAK T y cols.: Sex differences in dendritic atrophy of CA3 pyramidal neurons in response to chronic restraint stress. *Neuroscience*, 81:689–697, 1997.
21. GOLD P, CHROUSOS GP: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7:254–275, 2002.
22. HÄRTTER S, WANG X, WEIGMANN H, FRIEDBERG T y cols.: Differential Effects of Fluvoxamine and Other Antidepressants on the Biotransformation of Melatonin. *J Clin Psychopharm*, 21(2):167–174, 2001.
23. HAUGLAND RP, YOU W, PARAGAS VB, WELLS S y cols.: Simultaneous visualization of G- and F-Actin. *J Histochem Cytochem*, 42:345–350, 1994.
24. HAYES TL, LEWIS DA: Hemispheric differences in layer pyramidal neurons of the anterior language areas. *Arch Neurol*, 50:501–505, 1993.
25. HELFAND BT, MENDEZ MG, PUGH J, DELSERT C y cols.: A role for intermediate filaments in determining and maintaining the shape of nerve cells. *Mol Biol Cell*, 14:5069–5081, 2003.
26. HELLSTEN, WENNSTROM M, BENGZON J, MOHAPPEL P, TINGSTROM A: Electroconvulsive seizures induce endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry*, 55:420–427, 2004.
27. HOSSEIN FS, LAURENCE AJ, ARAGHI-NIKNAM M, STARY MJ y cols.: Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69(2-3):317–323, 2004.
28. JIMENEZ-RUBIO G, BENITEZ-KING, G, ORTIZ-LOPEZ L: Melatonin elicits neurogenesis and reverses tau hyperphosphorylation in N1E-115 neuroblastoma cells treated with okadaic acid. En: Frank Columbus (ed). *Focus in Neuroblastoma Research*. Nova Science Publishers, Inc, Hauppauge (en prensa), 2007.
29. KAIDANOVICH-BEILIN O, MILMAN A, WEIZMAN A, PICK GC, ELDAR-FINKELMAN H: Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on  $\beta$ -catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatry*, 55:781–784, 2004.
30. LAMBERT KL, BUCKELEW SK, STAFFISO-SANDOZ G, GAFFGA S y cols.: Activity-stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats. *Physiol Behav*, 65:43–49, 1998.
31. LEMAIRE V, KOEHL M, LE MOAL M, ABROUS DN: Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *PNAS*, 97:11032–11037, 2000.
32. LINK W, KONIETZKO U, KAUSELMANN G, KRUG M, SCHWANKE B, FREY U, KUHL D: Somatodendritic expression of an immediate early gene is regulated by synaptic activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:5734–5738, 1995.
33. LOPEZ JF, AKIL H, WATSON SJ: Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry* 46:1461–1471, 1999.
34. LUCAS FR, SALINAS PC: WNT-7a induces axonal remodeling and increases synapsin I levels in cerebellar neurons. *Dev Biol*, 192:31–44, 1997.
35. LUO L: Actin cytoskeleton regulation in neuronal morphogenesis and structural plasticity. *Rev Cell Dev Biol*, 18:601–635, 2002.
36. MADSEN T, TRESCHOW A, BENGZON J, BOLWIG TG y cols.: Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, 47:1043–1049, 2000.
37. MAGARIÑOS AM, MCEWEN BS: Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*, 69:83–88, 1995a.
38. MAGARIÑOS AM, MCEWEN BS: Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, 69:89–98, 1995b.
39. MALBERG J, DUMAN RS: Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 28:1562–1571, 2003.
40. ALBERG J, EISCH AJ, NESTLER EJ, DUMAN RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci*, 20:9104–9110, 2000.
41. MANJI HK, CHEN G, HSIAO JK, MASANA MI y cols.: Regulation of signal transduction pathways by mood stabilizing agents: Implications for the pathophysiology and treatment of bipolar affective disorder. En: Manji HK, Bowden CL, Belmaker RH (eds). *Bipolar Medications: Mechanisms of Action*. American Psychiatric Press, 129–177. Washington, 2000.
42. MANJI HK, LENOX RH: Protein kinase C signaling in the brain: Molecular transduction of mood stabilization in the treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 46:1328–1351, 1999.
43. MANJI KH, LENOX HR: Signaling: Cellular Insights into the Pathophysiology of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*, 48:518–530, 2000.
44. MATUS A: Microtubule-associated proteins and neuronal morphogenesis. *J Cell Sci Suppl*, 15:61–67, 1991.
45. MATTSON MP: Neurotransmitters in the regulation of neuronal cytoarchitecture. *Brain Res Rev*, 13:179–212, 1988.
46. MCEWEN BS: Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22:105–122, 1999.
47. MCEWEN BS: Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Mol Psychiatry*, 2:255–262, 1997.
48. NAKAWAGA S, KIM J-E, LEE R, MALBERG JE y cols.: Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and cAMP response element-binding protein. *J Neurosci*, 22:3673–3682, 2002.
49. PALAZIDOU E, SKENE D, EVERITT B, CHECKLEY SA: The acute and chronic effects of (+) and (-) oxaprotiline upon melatonin secretion in normal subjects. *Psychol Med*, 22:61–67, 1992.
50. ALMER TD, WILLHOITE AR, GAGE FH: Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol*, 425:479–494, 2000.

51. EI Q, SPRAKES M, MILLAN JM, ROCHAT C, SHARP T: Erratum to "The novel monoamine reuptake inhibitor and potential antidepressant, S33005, induces Arc gene expression in cerebral cortex". *Eur J Pharmacol*, 489:179-185, 2004.
52. EI Q, ZETTERSTRÖM TSC, SPRAKES M, TORDERA R, SHARP T: Antidepressant drug treatment induces Arc gene expression in the rat brain. *Neuroscience*, 121:975-982, 2003.
53. PEVELER R, CARSON A, RODIN G: Depression in medical patients. *BMJ*, 325:149-152, 2002.
54. POPOLI M, BRUNELLO N, PEREZ J, RACAGNI G: Second messenger-regulated protein kinases in the brain: Their functional role and the action of antidepressant drugs. *J Neurochem*, 74:21-33, 2000.
55. POSNER MI, PETERSEN SE: The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci*, 13:25-42, 1990.
56. RAJKOWSKA G: Dysfunction in neural circuits involved in the pathophysiology of mood disorders: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*, 48:766-777, 2000.
57. AJKOWSKA G, MIGUEL-HIDALGO JJ, WEI J, DILLEY G, PITTMAN SD, MELTZER HY: Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 45:1085-1098, 1999.
58. RAJKOWSKA G, HALARIS A, SELEMON DL: Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 49:741-752, 2001.
59. REINES A, CERESETO M, FERRERO A, BONAVITA C, WIKINSKI S: Neuronal cytoskeletal alterations in an experimental model of depression. *Neuroscience*, 129:529-538, 2004.
60. REINSCH SS, MITCHISON TJ, KIRSCHNER M: Microtubule polymer assembly and transport during axonal elongation. *J Cell Biol*, 115:365-379, 1991.
61. SANTARELLI L, SAXE M, GROSS C, SURGET A y cols.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301:805-809, 2003.
62. SANTOS DA SILVA J, DOTI CG: Breaking the neuronal sphere: Regulation of the actin cytoskeleton in neurogenesis. *Nature Rev Neurosci*, 3:694-704, 2002.
63. SAPOLSKY RM, STEIN-BEHRENS BA, ARMANINI MP: Long-term adrenalectomy causes loss of dentate gyrus and pyramidal neurons in the adult hippocampus. *Exp Neurol*, 114:246-249, 1991.
64. SAPOLSKY RM, UNO H, REBERT CS, FINCH CE: Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, 10:2897-2902, 1990.
65. SEEDS NW, MACCIONI RB: Proteins from morphologically differentiated neuroblastoma cells promote tubulin polymerization. *J Cell Biol*, 76:547-555, 1978.
66. SHELINE Y, SANGHAVI M, MINTUN MA, GADO M: Depression duration but not age predicted hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19:5034-5043, 1999.
67. SKENE DJ, BOJKOWSKI CJ, ARENDT J: Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol*, 37:181-186, 1994.
68. STANLEY M, BROWN GM: Melatonin levels are reduced in the pineal glands of suicide victims. *Psychopharmacol Bull*, 24:484-488, 1988.
69. STOCKMEIER AC, MAHAJAN JG, KONICK CL, OVERHOLSER CJ y cols.: Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56:640-650, 2004.
70. AN DX, MANCHESTER LC, HARDELAND R, LOPEZ-BURILLO S y cols.: Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res*, 34:75-78, 2003.
71. THOMPSON C, FRANNEY C, ARENDT J, CHECKLEY SA: A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry*, 152:260-265, 1988.
72. TRIFARO JM, VITALE ML: Cytoskeleton dynamics during neurotransmitter release. *TINS*, 16:466-472, 1993.
73. VAIDYA VA, SIUCIAK JA, DU F, DUMAN RS: Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience*, 89:157-166, 1999.
74. WANG H, OLSEN RW: Binding of the GABA(A) receptor-associated protein (GABARAP) to microtubules and microfilaments suggests involvement of the cytoskeleton in GABARAP-GABA(A) receptor interaction. *J Neurochem*, 75:644-655, 2000.
75. WILLIAMS RSB, CHENG L, MUDGE, AW, HARWOOD, ADRIAN J: A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, 417(6886):292-295, 2002.
76. XU H, HE J, RICHARDSON JS, LI XM: The response of synaptophysin and microtubule-associated protein 1 to restraint stress in rat hippocampus and its modulation by venlafaxine. *J Neurochemistry*, 91(6):1380-1388, 2004.
77. YU X, MALENKA RC: Beta-catenin is critical for dendritic morphogenesis. *Nat Neurosci*, 6:1169-1177, 2003.