



TRABAJO FIN DE GRADO EN BIOLOGÍA

HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN

Irene Caparrós Machuca

Departamento de Fisiología

Septiembre 2022

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Hipótesis de las monoaminas.....	3
2.1. Tratamientos farmacológicos	4
2.2. Terapia electroconvulsiva (TEC).....	7
2.3. Estimulación magnética transcraneal	8
3. Hipótesis neurotrófica de la depresión.....	9
3.1. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	10
3.2. Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).....	14
3.3. Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF)	16
3.4. Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).....	17
3.5. Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).....	18
3.6. Factor de crecimiento nervioso (NGF)	18
4. Otras hipótesis.....	19
4.1. Hipótesis inflamatoria de la depresión.....	19
4.2. Hipótesis de los receptores.....	20
4.3. Hipótesis vascular de la depresión.....	20
5. Perspectivas.....	21
6. Conclusiones	22
7. Bibliografía	23

1. Introducción

La depresión afecta a más de 250 millones de personas en el mundo según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud y es una de las causas principales de discapacidad. Este trastorno tiene muchas variantes, siendo la más común el trastorno de depresión mayor. La mayor parte de los episodios depresivos padecidos a lo largo de la vida se clasifican como moderados o severos y resultan en una pérdida importante de calidad de vida y años productivos (Arosio et al., 2021).

La depresión mayor es un trastorno que se caracteriza por el decaimiento del estado de ánimo que puede presentarse como sentimientos de inutilidad, culpa e irritabilidad, letargo, dificultad para concentrarse, alteraciones del apetito y el sueño, apatía, y la pérdida de interés o satisfacción al realizar actividades, es decir, anhedonia, e ideación suicida. Varios estudios señalan que alrededor del 10% de la población adulta intenta cometer suicidio a lo largo de su vida, siendo una de las causas más importantes los trastornos afectivos tales como la depresión en sus distintas variantes. Estos síntomas se experimentan como un espectro en mayor o menor grado en cada individuo (Dwivedi et al., 2003; Krishnan & Nestler, 2008; Xue et al., 2021).

Por otra parte, un estado de alerta excesiva y descontextualizada mantenido de forma prolongada, tensión y activación fisiológica pueden ser las bases de un desorden de ansiedad incapacitante o síntomas de ansiedad que pueden acompañar a la depresión (Hyman & Tamminga, 2021).

Los desórdenes de depresión y ansiedad comparten muchos circuitos neuronales. Los episodios depresivos pueden tener origen en experiencias estresantes y, a su vez, la depresión supone sufrir estrés por los efectos negativos de este desorden y por la acción de esos mecanismos compartidos. Una prueba de esto es que los antidepresivos hacen que los cambios fisiológicos inducidos por estrés reviertan en modelos animales. Otro efecto común entre ambas patologías es el desarrollo de síntomas depresivos a partir de estrés psicológico, observado tanto a nivel conductual como a nivel neurológico, siendo un ejemplo el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF; Fig.1). El problema es que no se conoce exactamente cuánto se parecen los desencadenantes de depresión en humanos y en estos modelos, por lo que no se han encontrado tratamientos farmacológicos nuevos en los últimos 50 años usando modelos animales (Hyman & Tamminga, 2021).

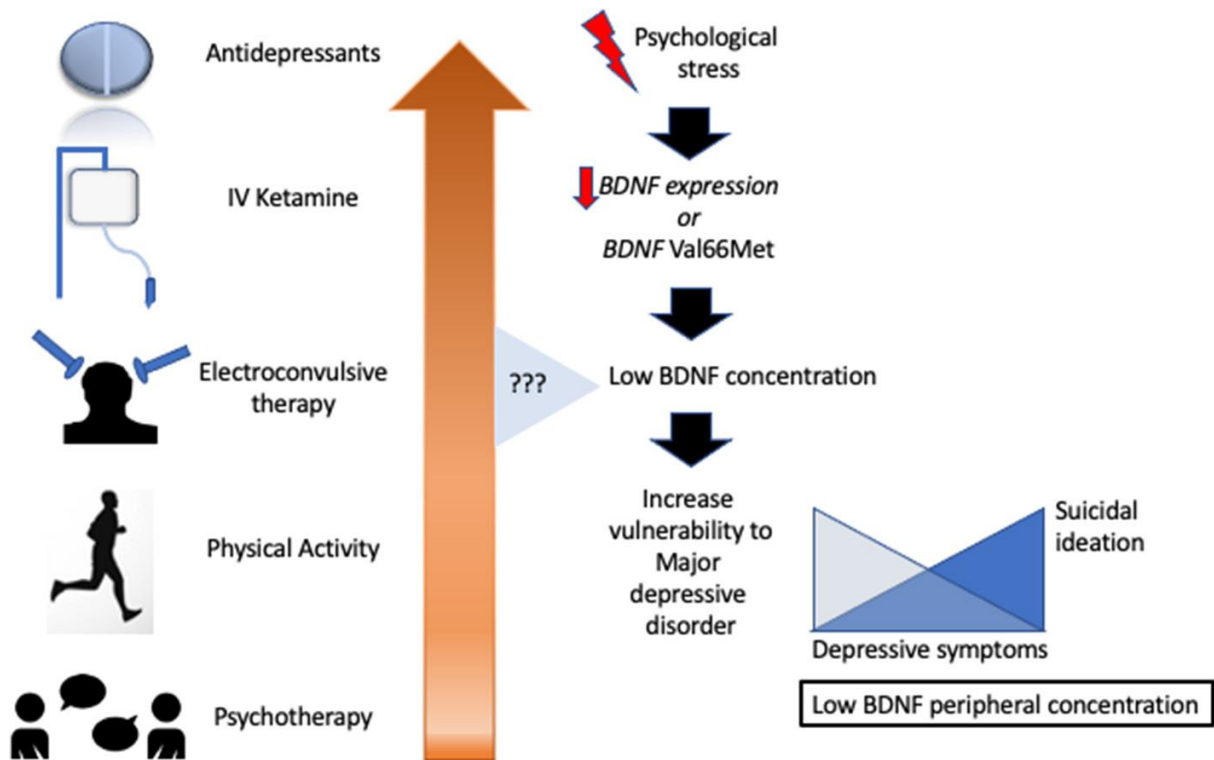


Figura 1. Gráfico representativo de los factores que afectan al desarrollo de síntomas depresivos en pacientes con depresión clínica. En el lado izquierdo se observan factores que pueden aliviar los síntomas depresivos (terapia, ejercicio, terapia electroconvulsiva, ketamina y antidepresivos), mientras que el lado derecho muestra la vía de disminución de BDNF (el estrés disminuye la producción de BDNF, de modo que disminuye la cantidad total de BDNF, y, a su vez, aumentan los síntomas del trastorno de depresión mayor). El gráfico de la esquina inferior derecha ilustra el aumento de síntomas depresivos (eje x) frente a mayor ideación suicida (eje y), en condiciones de baja concentración de BDNF. Tomada de Arosio et al., 2021.

Experimentos con técnicas de imagen cerebral como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), muestran que la actividad de la amígdala, el córtex cingulado anterior y la corteza prefrontal medial presentan hiperactividad crónica en pacientes con depresión y transitoria en individuos sanos que experimentan tristeza. También se ha observado que los niveles de actividad de estas áreas vuelven a la normalidad en pacientes con tratamiento exitoso (Krishnan & Nestler, 2008; Yoshimura et al., 2010).

El circuito de recompensa, mediado por la dopamina, tiene reducida su actividad en individuos con depresión y da lugar a la anhedonia y falta de motivación. Este sistema dopaminérgico incluye la amígdala, el cuerpo estriado, el giro cingulado anterior y la corteza prefrontal. Se ha comprobado que en sujetos que padecen depresión mayor los niveles de ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina, son menores que en individuos control (Martin-Soelch, 2009). Estimular este circuito podría aliviar estos síntomas de la depresión, pero las drogas que aumentan la dopamina sináptica (cocaína y anfetaminas) son muy adictivas.

Se ha demostrado mediante ensayos en varias especies animales que la liberación de glucocorticoides, en especial el cortisol, de forma sostenida, como ocurre en el desorden de ansiedad, inhibe la neurogénesis hipocampal. Por otro lado, se sabe que los pacientes con depresión presentan disminución del área hipocampal. El hipocampo se encarga, entre otras cosas, de darle contexto a la información y separar estímulos para interpretarlos de forma correcta y, además, se piensa que esta función la llevan a cabo las neuronas nuevas por lo que la pérdida de neurogénesis hipocampal puede acentuar los síntomas de ansiedad. A nivel fisiológico, los receptores de corticoides del hipocampo tienen un efecto retroalimentador negativo sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, de manera que cuando se pierde volumen hipocampal se pierde este efecto regulador y se cae en un círculo vicioso donde la ansiedad es cada vez más severa. Esto afecta directamente a los síntomas de la depresión porque, como se ha mencionado anteriormente, estos dos trastornos comparten muchos circuitos neuronales, por lo que suelen coexistir. Prueba de esto es que el tratamiento con antidepresivos provoca el aumento de la neurogénesis hipocampal (Hyman & Tamminga, 2021; Morris, Rao, & Garber, 2012).

El trastorno bipolar está caracterizado por episodios de manía o euforia y episodios depresivos. Los síntomas de estos últimos son iguales que los manifestados en la depresión unipolar, pero son más difíciles de tratar ya que suelen responder menos a los fármacos antidepresivos (Hyman & Tamminga, 2021). Los síntomas del trastorno bipolar están provocados por una regulación anormal de los neurotransmisores de noradrenalina y dopamina, siendo esta última la más implicada en la transición entre episodios maníacos y depresivos (Lee et al., 2022).

2. Hipótesis de las monoaminas

La hipótesis de las monoaminas propone que la depresión tiene su origen en un déficit funcional de serotonina y noradrenalina en áreas clave del cerebro, mientras que la manía está causada por un exceso funcional de estas. Esta hipótesis surgió a partir de observaciones clínicas en las que se demostró que compuestos como la iproniazida y la imipramina, que posteriormente fueron identificados como potenciadores de la transmisión de serotonina y noradrenalina, tenían efectos antidepresivos en humanos. Además, la reserpina, un compuesto que se usaba para

tratar la hipertensión, provocaba síntomas depresivos en ciertos pacientes, lo que fue relacionado con que agotase las reservas de monoaminas (Hindmarch, 2001; Krishnan & Nestler, 2008).

El tratamiento que se propone a partir de esta hipótesis consiste en sustancias que faciliten la neurotransmisión monoaminérgica aumentando los niveles de estos neurotransmisores o su tiempo de actuación en el espacio sináptico (Hindmarch, 2001).

2.1. Tratamientos farmacológicos

Los antidepresivos usados hoy en día se dividen en tres grupos, pero todos aumentan la actividad de los sistemas monoaminérgicos en el cerebro, especialmente la noradrenalina y la serotonina, aunque algunos aumentan un poco la actividad dopaminérgica.

- Inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO). Se descubrieron en los años cincuenta y son efectivos en la depresión y el desorden de ansiedad. La fenelzina y la tranilcipromina fueron los antidepresivos más usados durante esa década. Actúan inhibiendo de forma irreversible a la familia de las monoaminas oxidasas (MAO), enzimas que degradan en el terminal presináptico la serotonina, noradrenalina y dopamina, con lo que aumenta la disponibilidad de estos neurotransmisores en las sinapsis. Hoy en día su uso está muy restringido debido a que pueden provocar importantes subidas de presión arterial y necrosis hepática (López-Muñoz et al., 2007) (Fig. 2, MAO).
- Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Estos antidepresivos se desarrollaron en gran variedad entre las décadas de los cincuenta y los setenta y son efectivos en la depresión y en los desórdenes de ansiedad. Los más usados son imipramina, amitriptilina, desipramina y maprotilina. Estos fármacos bloquean el transportador de recaptación de noradrenalina (NET), el transportador de recaptación de serotonina (SERT) o ambos. Estos transportadores están localizados en la membrana del terminal presináptico. La falta de recaptación por parte del terminal presináptico conlleva un aumento del tiempo que serotonina y noradrenalina permanecen en el espacio sináptico, aumentando así la eficacia sináptica de estas monoaminas. El inconveniente principal de estos antidepresivos es que también bloquean receptores de otros

neurotransmisores, como el receptor muscarínico de acetilcolina, el de histamina H₁ y los receptores noradrenérgicos α (Fangmann et al., 2008; Hyman & Tamminga, 2021) (Fig. 2, TCA).

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI). Entre estos fármacos, los más utilizados son fluoxetina, sertralina y paroxetina. Fueron aprobados para su uso en humanos en la década de los ochenta. Su eficacia es similar a la de los anteriores, pero estos tienen efectos secundarios más leves y son menos peligrosos en caso de sobredosis. Además de ser efectivos para tratar la depresión y el trastorno de ansiedad, en altas dosis alivian los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (Hyman & Tamminga, 2021) (Fig. 2, SSRI).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina-noradrenalina (SNRI). También tienen menos efectos secundarios que los inhibidores de MAO y los antidepresivos tricíclicos, pero al incluir la inhibición de la recaptación de noradrenalina pueden ser efectivos en pacientes que no responden a los SSRI. Su mecanismo de acción es igual al de los antidepresivos tricíclicos, pero estos no afectan de forma significativa a los receptores muscarínicos de acetilcolina y al de noradrenalina α por lo que sus

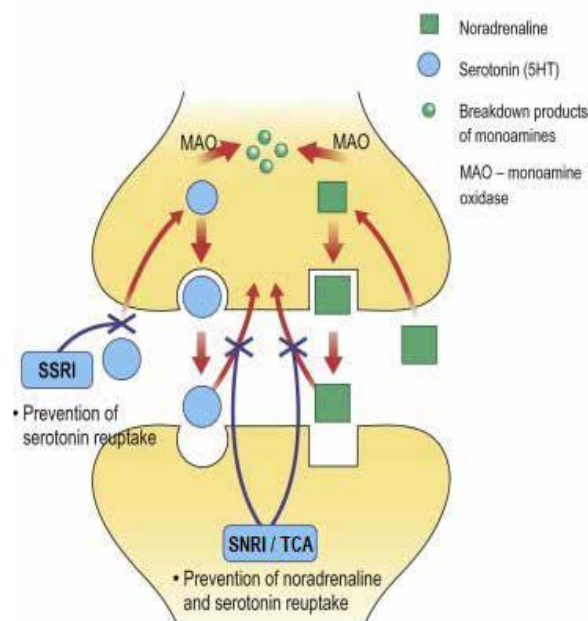


Figura 2. Mecanismo de acción de los antidepresivos anteriormente mencionados. MAO, monoamina oxidasa; SSRI, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; SNRI, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina; TCA, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Tomada de van Rensburg & Reuter, 2019.

efectos secundarios son comparables a los causados por los SSRI (Hyman & Tamminga, 2021) (Fig. 2, SNRI).

- Sales de litio. El litio (Li^+) se utiliza en farmacología como estabilizador de estados de ánimo, siendo especialmente efectivo para tratar los episodios de manía en la bipolaridad. Afecta al sistema noradrenérgico en varias regiones del cerebro (Lee et al., 2022). El mecanismo exacto por el que ejerce su efecto terapéutico no se conoce, ya que actúa a nivel molecular, celular y sistémico. A nivel molecular actúa inhibiendo la actividad de la enzima proteín-quinasa C (PKC), que está involucrada en la modificación de varias funciones de proteínas y en la organización de la propagación de señales en las células, incluyendo procesos que podrían estar operativos en el desorden bipolar. A su vez, se ha demostrado que el Li^+ aumenta la fosforilación de la enzima glucógeno sintasa quinasa tipo 3β (GSK3 β), que está involucrada en la vía de señalización que regula la apoptosis y la plasticidad sináptica, de forma que una sobreexpresión de GSK3 β está correlacionada con la degeneración neuronal. La hipótesis más aceptada para el funcionamiento del Li^+ es la del agotamiento del inositol, logrando su acción terapéutica agotando el inositol de regiones específicas del cerebro. El inositol forma parte del ciclo del fosfatidilinositol, que tiene su funcionamiento alterado en el desorden bipolar. Distintos neurotransmisores como GABA, la dopamina y el glutamato, tras unirse con sus receptores en la membrana, provocan que la fosfolipasa C (PLC) catalice la hidrólisis de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) a inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). Tanto IP_3 como DAG actúan como segundos mensajeros: DAG se queda unido a la membrana y activa a la PKC mientras que IP_3 se une a un canal de Ca^{2+} en el retículo endoplasmático, provocando la salida de Ca^{2+} , formando parte del inicio de cascadas de transducción de señal que podrían estar relacionadas con los episodios de manía. La enzima inositol monofosfatasa regenera el inositol para que el ciclo continúe, y el Li^+ inhibe a esta enzima. No obstante, hasta que no haya modelos animales para la bipolaridad su funcionamiento exacto seguirá siendo una incógnita (Hyman & Tamminga, 2021; Ochoa, 2022).

Aunque está demostrado que los antidepresivos son efectivos y sus efectos en el sistema nervioso central son casi inmediatos, los síntomas de la depresión no mejoran

hasta pasadas unas semanas, lo que nos indica que los sistemas monoaminérgicos, si bien juegan un papel clave en el funcionamiento de los antidepresivos, no son el final del circuito neuronal implicado (Nemeroff & Owens, 2002). Por ello, se han investigado mecanismos adicionales o alternativos de los fármacos antidepresivos, además del aumento que producen en la eficacia de la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica. Por esto se sugiere que el mecanismo de acción pueda estar mayormente asociado con las rutas de transducción de señales intracelulares ligadas a genes específicos, lo que ha dado lugar a la hipótesis neurotrófica de la depresión (véase apartado 3; Lee & Kim, 2008).

2.2. Terapia electroconvulsiva (TEC)

La terapia electroconvulsiva consiste en aplicar electricidad mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo para inducir actividad convulsiva. Se realiza con el paciente anestesiado y se administran agentes bloqueadores neuromusculares para impedir la contracción del músculo esquelético y posibles lesiones derivadas de la contracción tónica. Suelen programarse entre 6 y 12 sesiones, aunque a veces se requieren 20 o más (dos o tres sesiones por semana), generalmente no es necesario intubar a los pacientes, pero se suele usar ventilación auxiliar con una máscara de oxígeno. La actividad convulsiva se vigila mediante electroencefalograma (Lisanby, 2007).

Se ha comprobado que actúa en el sistema nervioso central a los siguientes niveles:

- Aumento de la liberación de neurotransmisores y regulación de la expresión de sus receptores;
- Aumento del tamaño del hipocampo y de la amígdala, disminución de la conectividad en la corteza prefrontal, disminuciones regionales en el flujo sanguíneo cerebral y tasa de consumo de glucosa, y sus propiedades anticonvulsivantes;
- Modulación de la transcripción genética, estimulando la neurogénesis, el crecimiento dendrítico y la plasticidad neuronal, aumentando los niveles de factores neurotróficos y la expresión de sus receptores, y modificando el fenotipo madurativo de las neuronas del hipocampo;
- Normalizando la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal;

- Regulando las alteraciones de la respuesta inmune que pueden darse en los trastornos mentales en que está indicada (Vilches, 2017).

A corto plazo, la terapia electroconvulsiva causa amnesia anterógrada que se suele resolver transcurrido poco tiempo desde la sesión. También puede darse desorientación y delirio, pero estos efectos también tienden a desaparecer pasada una hora. Se pueden dar convulsiones prolongadas, pero es un efecto secundario poco frecuente (Lisanby, 2007).

Esta forma de terapia tiene varios efectos sobre las características neurobiológicas de la depresión. Está considerada como la terapia más efectiva en casos severos de depresión mayor. No obstante, su eficacia depende mucho de la técnica empleada, variando desde el 20% al 80%, siendo especialmente efectiva en pacientes de edad avanzada y en casos que presentan síntomas psicóticos (Lisanby, 2007; Van Diermen et al., 2018). El uso de la TEC en poblaciones especiales es bastante seguro y extremadamente eficaz. En niños y adolescentes, aunque no es comúnmente usada, es efectiva. En las mujeres embarazadas, con el cuidado médico adecuado, puede utilizarse durante los tres trimestres del embarazo, así como en el postparto. Se recomienda en pacientes de edad avanzada ya que suelen ser incapaces de responder o tolerar el tratamiento con antidepresivos (Geduldig & Kellner, 2016).

2.3. Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal está basada en el principio de inducción electromagnética descubierto por Faraday en 1831. Consiste en el paso de una breve corriente de intensidad muy alta (miles de amperios) por una bobina de cobre, lo que produce un campo magnético que puede alcanzar hasta 2 Teslas, similar a una resonancia magnética, y dura unos 100 μ s. Este pulso magnético trasladado al cuero cabelludo puede atravesar el cráneo sin atenuarse y genera un campo eléctrico al llegar al cerebro. Este campo eléctrico es capaz de producir potenciales de acción y activar circuitos neuronales de forma segura e indolora (Lefaucheur, 2019; Rizvi & Khan, 2019).

Este tratamiento se aplica en pacientes de depresión mayor que no responden al tratamiento con antidepresivos. Los niveles de excitabilidad neuronal se pueden regular mediante frecuencias altas (entre 10 y 20 Hz) o bajas (1 Hz). El tratamiento se aplica cinco veces al día durante un período de entre tres y seis semanas, con un total

de entre veinte y treinta sesiones. Una estimulación de alta frecuencia en la corteza prefrontal dorsoventral izquierda alivia los síntomas de la depresión, mientras que una estimulación de baja frecuencia del área derecha actúa aliviando los síntomas de la depresión y ansiedad simultáneamente. Múltiples estudios clínicos han demostrado que la tasa de remisión con este tratamiento está entre el 30% y 40% de los casos. (Rizvi & Khan, 2019).

3. Hipótesis neurotrófica de la depresión

La hipótesis neurotrófica de la depresión fue originalmente propuesta por Duman, Heninger y Nestler (1997). La base de esta hipótesis se encuentra en la reducción del tamaño de las neuronas y en la muerte de las mismas en pacientes con depresión, particularmente en el hipocampo y la corteza prefrontal (Duman, Heninger, & Nestler, 1997; Rana et al., 2021).

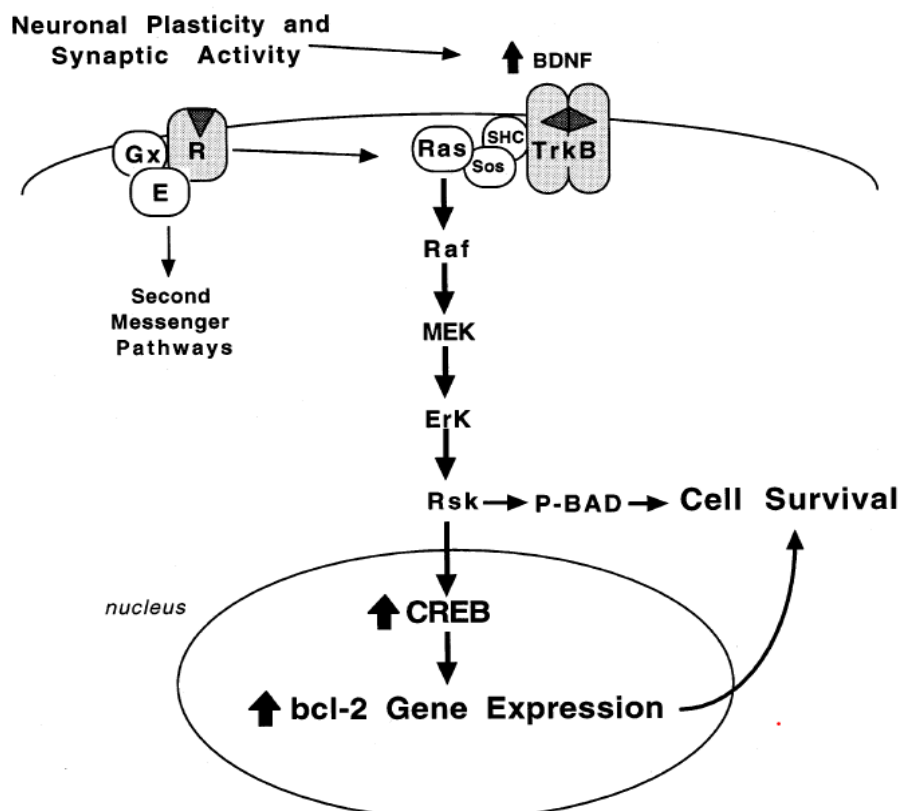


Figura 3. Modelo que muestra la regulación que ejerce la unión de BDNF, uno de los factores neurotróficos más estudiados en relación con la depresión, a su receptor, TrkB (receptor de tropomiosina quinasa B), sobre las proteínas CREB (elemento de unión de respuesta al AMPc), bcl-2 (proteína 2 de linfoma de células B) y P-BAD (bcl-2 agonista asociado a la muerte celular), implicadas en la vía de apoptosis. Nótese que la actividad de BDNF se traduce en un aumento de la supervivencia celular. Tomada de Duman et al., 2000.

Recientemente se ha observado mediante tomografía por emisión de positrones una menor densidad sináptica en la corteza prefrontal dorsolateral, el córtex cingulado anterior y el hipocampo asociada a los efectos de la depresión en pacientes con depresión mayor sin medicar. Además, también se ha señalado en estudios *post-mortem* de este tipo de pacientes que se detectan menos células granulares en el giro dentado hipocampal, comparado con pacientes medicados y controles sin psicopatologías. Esto sugiere una menor neurogénesis y/o mayor muerte neuronal en el giro dentado en sujetos con depresión (Deyama & Duman, 2020).

Los factores neurotróficos tienen un rol vital en la supervivencia de las neuronas y las células de la glía, ya que actúan mediando la inhibición de la vía apoptótica. El proceso de muerte celular programada está controlado por varias proteínas y comprende la reducción del tamaño de las neuronas, la condensación de la cromatina y, finalmente, la desintegración celular.

Las proteínas requeridas para la muerte celular son las caspasas, que se activan mediante ruptura proteolítica. Por otro lado, las proteínas de la familia Bcl-2 inhiben la vía de activación de las caspasas ejerciendo, por lo tanto, un efecto protector en la célula. A su vez, estas proteínas Bcl-2 pueden ser inhibidas por la proteína Bad. Los factores neurotróficos están directamente relacionados con la regulación de la actividad de estas proteínas, ya que al unirse a sus receptores en la neurona activan la cascada de la MAP quinasa. Una de las dianas de esta vía es la proteína CREB (elemento de unión de respuesta al AMPc, en inglés *cAMP response element-binding*), que promueve la expresión del gen de Bcl-2, ya que el promotor de su gen tiene una región CRE (elemento de respuesta al AMPc, *cAMP-responsive element* en inglés) (Fig. 3) (Duman et al., 2000).

3.1. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), miembro de la familia de las neurotrofinas, se sintetiza en el cerebro y circula principalmente por el sistema nervioso central. A través de la unión con su receptor, TrkB, ejerce varios efectos en el sistema nervioso como promover el crecimiento neuronal, la diferenciación celular, la conectividad sináptica y la reparación neuronal (Karege et al., 2002). Varios estudios clínicos han demostrado una relación importante entre el BDNF y la prevalencia y evolución de varios desórdenes psiquiátricos, como

la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo, así como de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson (Rana et al., 2021).

En pacientes con depresión los niveles de BDNF en la amígdala y el núcleo accumbens están elevados, mientras que en el hipocampo y la corteza prefrontal ocurre lo contrario (Rana et al., 2021).

Se ha observado que el tratamiento con antidepresivos como SSRI e SNRI, así como la terapia electroconvulsiva, actúan sobre la cascada AMPc-CREB, aumentando la fosforilación de CREB, y resultando en una mayor expresión de BDNF. El mecanismo por el que tiene lugar este efecto está siendo estudiado. Uno de los modelos propuestos es que los antidepresivos aumentan la fosforilación de la proteína quinasa dependiente de AMPc (proteín quinasa A, PKA) y de otras quinasas dependientes de Ca^{2+} . Esto podría ocurrir por la acción de los receptores de serotonina y noradrenalina y sus correspondientes segundos mensajeros, las cascadas de AMPc y

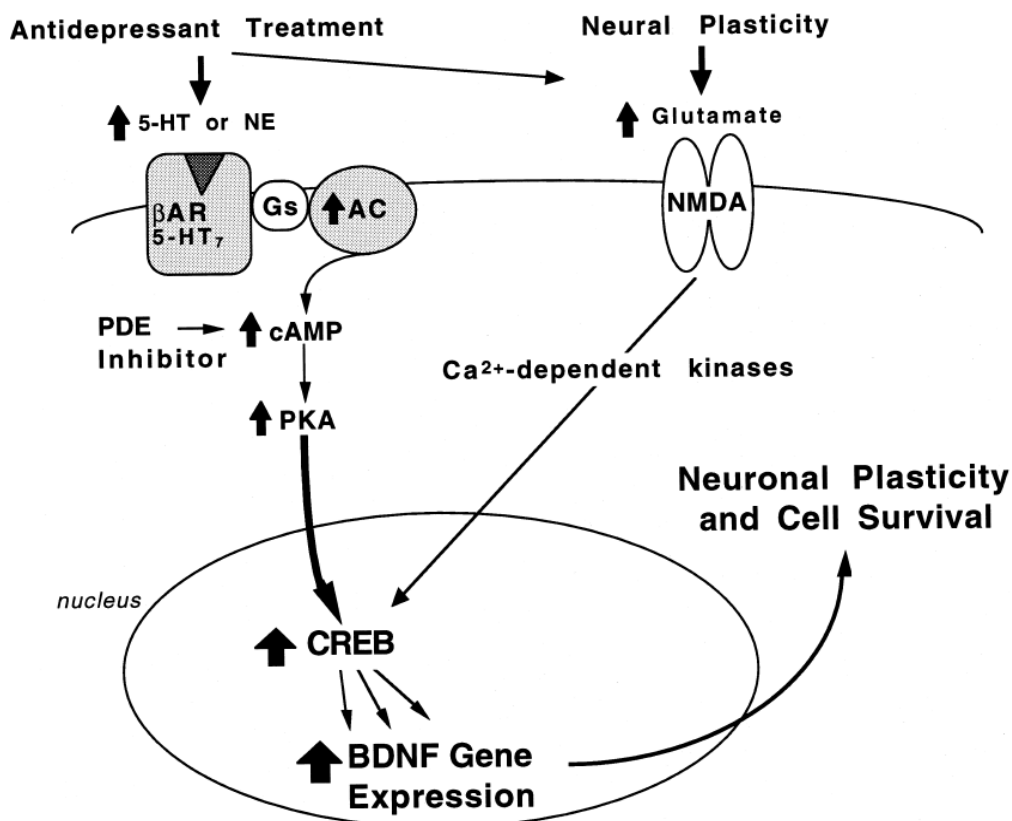


Figura 4. Modelo de los posibles mecanismos por los que el tratamiento con antidepresivos aumenta la expresión de BDNF. En el primer modelo los tratamientos antidepresivos generan un aumento en la fosforilación de la proteína quinasa dependiente de AMPc (proteín quinasa A, PKA). El segundo modelo consiste en la interacción entre los tratamientos antidepresivos con los receptores de glutamato produciendo la activación de las quinasas dependientes de Ca^{2+} . Ambos aumentan la fosforilación de CREB, causando una mayor expresión del gen de BDNF. Tomada de Duman et al.. 2000.

fosfatidilinositol, que activan a las quinasas mencionadas. La activación de las quinasas dependientes de Ca^{2+} a través de los receptores de glutamato también podría contribuir a la regulación de la fosforilación de CREB, puesto que se ha observado que el tratamiento con antidepresivos tiene un efecto regulador en los receptores NMDA (Fig. 4) (Duman et al., 2000; Skolnick et al., 1996).

Otra posible ruta por la que los antidepresivos podrían inducir la mayor actividad de CREB es la activación de la ruta de la quinasa MAP y Rsk, ya que se ha probado en estudios anteriores que la activación de receptores asociados a la proteína G, incluyendo el receptor β -adrenérgico y el receptor de serotonina_{1A}, pueden resultar en la activación de la cascada de la quinasa MAP (Duman et al., 2000; Luttrell et al., 1999; Mendez et al., 1999).

En base a estos descubrimientos se han realizado varios ensayos para estudiar el efecto del tratamiento con antidepresivos sobre los niveles de BDNF. En estudios previos se ha observado que el BDNF puede cruzar la barrera hematoencefálica en ambas direcciones, traduciéndose esto a una relación positiva entre las concentraciones cerebrales y sanguíneas. En estudios animales se utilizan muestras de líquido cerebroespinal y tejido cerebral, pero en estudios en humanos se utilizan muestras sanguíneas debido a la dificultad para obtener otro tipo de muestras. En el experimento de Lee & Kim, 2008, al medir los niveles en suero, se observó que los niveles de BDNF aumentaban en aquellos pacientes que respondían al tratamiento con antidepresivos, si bien el tiempo de respuesta no era uniforme. Cabe destacar un ensayo en el que se observa un aumento de los niveles de BDNF en plasma cuatro horas después de una dosis baja de ketamina (Lin & Huang, 2020; Mosiolek et al., 2021; Zheng et al., 2021).

En uno de estos experimentos participaron 31 pacientes diagnosticados con depresión y 50 controles sanos. Se les extrajo sangre y se midieron los niveles de BDNF al inicio y tras seis semanas en las que los pacientes diagnosticados recibieron tratamiento con antidepresivos. Los niveles de BDNF en el grupo diagnosticado con depresión al inicio del estudio eran más bajos que los del grupo control, pero la diferencia no era significativa (Lee & Kim, 2008).

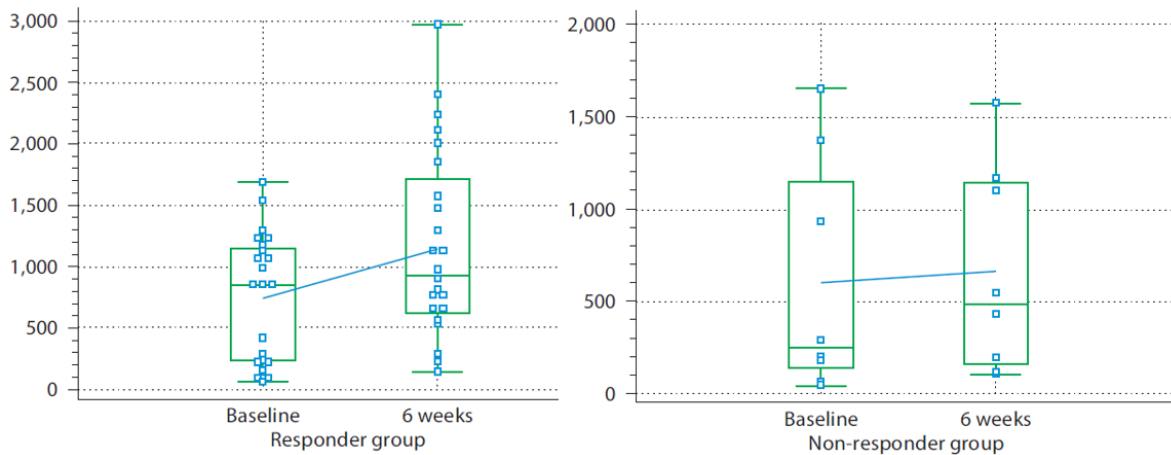


Figura 5. Resultados obtenidos tras medir los niveles plasmáticos de BDNF iniciales y tras seis semanas de tratamiento con antidepresivos en pacientes con depresión. A la izquierda se encuentra la gráfica correspondiente al grupo de pacientes que respondieron al tratamiento (Responder group) y a la derecha la gráfica del grupo que no lo hizo (Non-responder group). Nótese que solo aquellos pacientes que respondieron al tratamiento antidepresivo mostraron un aumento significativo en los niveles plasmáticos de BDNF. Tomada de Lee & Kim, 2008.

De los pacientes con depresión, 8 no respondieron al tratamiento. Transcurridas las seis semanas del experimento se observó que en los pacientes que habían respondido a los antidepresivos los niveles de BDNF en plasma aumentaron significativamente con respecto a los niveles que presentaban inicialmente, mientras que aquellos que no respondieron no presentaron cambios significativos en los niveles de BDNF en plasma (Fig. 5) (Lee & Kim, 2008).

También puede observarse un aumento de BDNF en pacientes con trastorno depresivo tratados mediante terapia electroconvulsiva. Este aumento de la concentración de BDNF en plasma no es evidente de forma inmediata si no que se produce con efecto retardado. El estudio de Bocchio-Chiavetto et al. (2006) detectó que este aumento significativo se produjo al mes del tratamiento original (Bocchio-Chiavetto et al., 2006).

Otros estudios muestran que la terapia de estimulación magnética transcraneal facilita la señalización entre BDNF y TrkB, disminuyendo los síntomas depresivos de pacientes con trastorno de depresión mayor (Wang et al., 2011).

En cuanto a la depresión bipolar, el gen de BDNF es un locus de riesgo para desarrollar este desorden, y los niveles de BDNF en sangre disminuyen durante los episodios maníacos. Además, la administración crónica de Li^+ incrementa la expresión de BDNF en el cerebro de roedores (Ochoa, 2022).

3.2. Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

El factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) es un mitógeno angiogénico perteneciente a la familia de factores de crecimiento vasoactivos. En el cerebro actúa como factor neurotrófico sobre las células progenitoras neurales, los astrocitos y la microglía. Está muy relacionado con el desarrollo del tejido nervioso ya que está implicado en el proceso de neurogénesis, la regulación del desarrollo neuronal y la formación y diferenciación de vasos sanguíneos en el cerebro (Nowacka & Obuchowicz, 2012; Sharma et al., 2016).

La expresión de receptores de VEGF varía dependiendo del tipo de célula, región del cerebro y estado de desarrollo. En adultos se expresa el receptor Flt-1 (o VEGFR-1) en células endoteliales y astrocitos, mientras que Flk-1 (o VEGFR-2) tiene mayor expresión en el hipocampo de roedores, neuronas maduras, células progenitoras neurales y células endoteliales. La señalización a partir de la unión con sus receptores está mejor caracterizada en las células endoteliales, donde Flk-1 activa las vías de señalización de ERK y PI3K, impidiendo la apoptosis neuronal inducida por isquemia mediante la inhibición de la caspasa-3 y aumentando la proliferación y migración de células progenitoras neurales (Warner-Schmidt & Duman, 2008).

Las personas con depresión son más susceptibles a padecer enfermedades cardiovasculares. El estudio de Wulsin & Singal (2003) sugiere que los síntomas de depresión contribuyen significativamente a este riesgo, llegando a contribuir más que ser fumador pasivo. Otros estudios muestran la comorbilidad entre la depresión y las enfermedades cardiovasculares. Entre el 20% y el 40% de pacientes con enfermedades coronarias presenta síntomas depresivos o cumple los criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor. En estos pacientes se observa un peor desarrollo de sus enfermedades cardiovasculares ligado tanto a malos hábitos, síntoma de la depresión, como a efectos fisiológicos adversos. Entre estos efectos se puede contar la inflamación, disfunción endotelial, hiperactividad de las plaquetas y anomalías del sistema nervioso autónomo. Del mismo modo, la disfunción cerebroendotelial causada por enfermedades cerebrovasculares puede repercutir negativamente en personas con depresión o síntomas depresivos, validando la posible unión molecular entre las dos enfermedades, en la que el VEGF podría jugar un papel clave. Además, las enfermedades físicas se consideran una fuente de estrés y malestar que puede causar o empeorar trastornos psicológicos como la depresión,

pudiendo crearse un bucle de retroalimentación positiva entre ambas enfermedades. Este cuadro diagnóstico es frecuente en personas de avanzada edad (Celano & Huffman, 2011; Katz, 1996; Sharma et al., 2016; Wulsin & Singal, 2003).

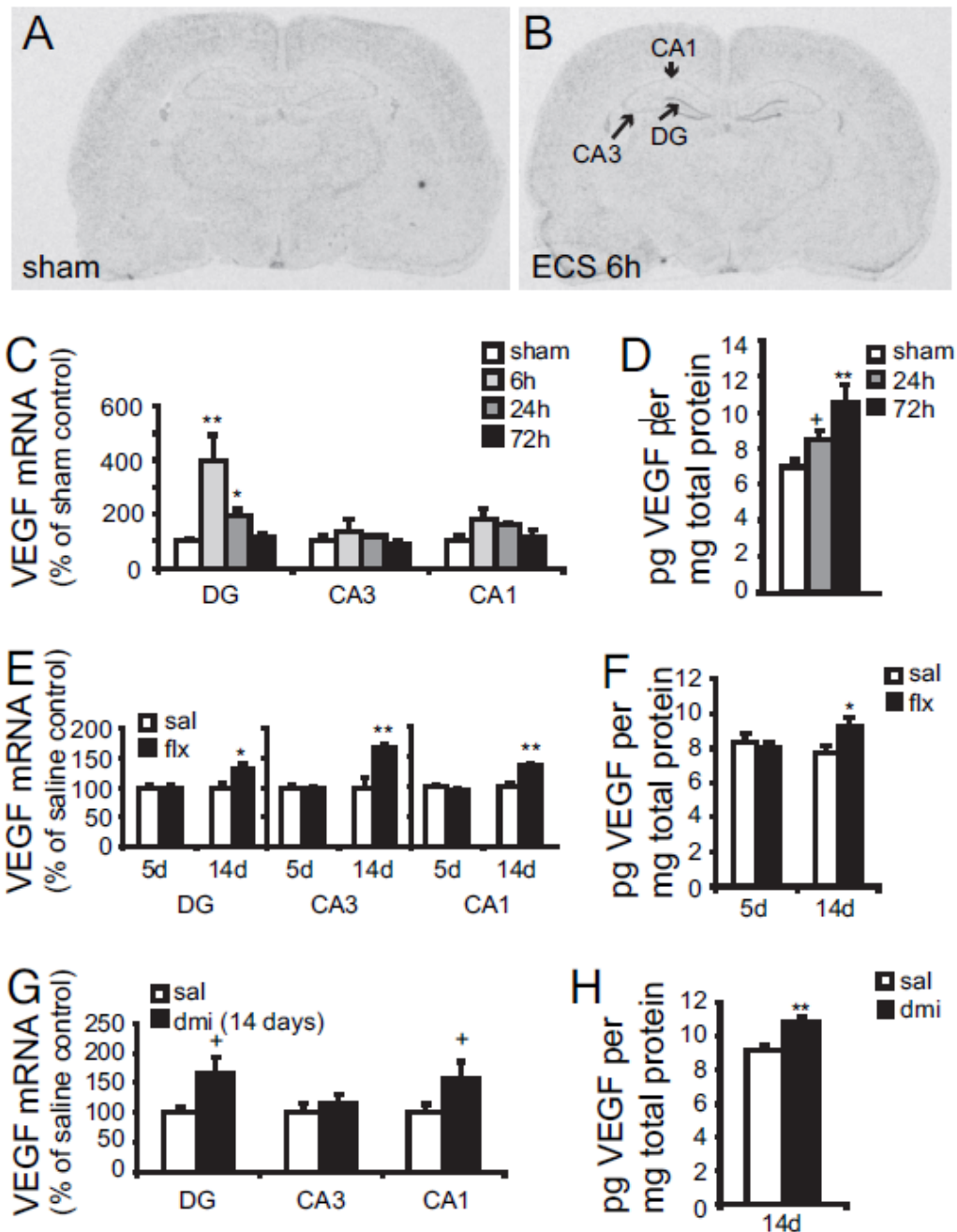


Figura 6. Muestra como la expresión de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) del hipocampo aumenta bajo la acción de la fluoxetina, la desipramina y la terapia electroconvulsiva. La expresión de ARNm del VEGF se determinó mediante análisis ISH (hibridación in situ). Los autodiagramas representativos A y B ilustran la inducción de ARNm de VEGF en la capa de células granulares del giro dentado (DG), la capa de células piramidales CA3 y CA1 del hipocampo 6 horas después del tratamiento sham (A) o terapia electroconvulsiva (B). El gráfico muestra valores de densidad óptica como un porcentaje de los controles sham (C). (D) La cuantificación de niveles de la proteína VEGF en el total de homogenados de hipocampo fue determinado mediante ELISA después de un solo ECS. (E) La expresión de ARNm se cuantificó después del tratamiento con fluoxetina (de 5 a 14 días) (G)]. Niveles de proteína VEGF tras tratamiento con fluoxetina (F) o desipramina (H). Tomada de Warner-Schmidt & Duman, 2007.

Múltiples clases de tratamientos antidepresivos aumentan la expresión de VEGF hipocampal. Entre 6 y 24 horas después de la aplicación de terapia electroconvulsiva se registra un aumento en la expresión de ARNm de VEGF en las células granulares hipocampales y, tras 72 horas, la expresión detectada vuelve a niveles basales. La regulación de VEGF mediante otros antidepresivos como SSRI y SNRI se ha estudiado en roedores. En este estudio se administró fluoxetina y desipramina durante 14 días a varias ratas, al cabo de los cuales se observó neurogénesis hipocampal (Fig. 6) (Warner-Schmidt & Duman, 2007).

Ambos antidepresivos administrados durante 14 días aumentaron significativamente la expresión de ARNm de VEGF en las células granulares del giro dentado y en las células piramidales CA1, pero no se detectó un aumento significativo en las células piramidales CA3. La proteína VEGF en el homogenado hipocampal también aumentó de forma significativa tras 14 días de tratamiento con ambos antidepresivos. Sin embargo, el tratamiento con fluoxetina durante 5 días no provocó diferencias significativas en los niveles de proteína VEGF (Fig. 6) (Warner-Schmidt & Duman, 2007).

3.3. Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF)

En la última década se ha empezado a considerar la degeneración y pérdida de función de la glía, especialmente los astrocitos, como uno de los eventos claves en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas y de la depresión. El factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (*glial cell line-derived neurotrophic factor*, GDNF) es parte de la superfamilia de factor de crecimiento transformador-beta. Se expresa en el cerebro de mamíferos y ejerce sus efectos al unirse a receptores GFR $\alpha 1$ y activando la vía de señalización de tirosina quinasa. GDNF parece ser crucial para la supervivencia y mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas debido a sus propiedades neuroprotectoras, especialmente ante daño oxidativo y neuro-inflamatorio. GDNF está implicado en la sinaptogénesis hipocampal, y el complejo GDNF/GFR $\alpha 1$ es esencial para el desarrollo adecuado del circuito hipocampal (Sharma et al., 2016; Tsybko, Ilchibaeva, & Popova, 2017).

Aunque todavía no se ha estandarizado la forma de tomar muestras y medir los niveles de GDNF, la tendencia general observada en los ensayos realizados hasta ahora indica que los niveles de GDNF en sangre son significativamente menores en

pacientes con depresión mayor que en controles sanos. Además, se ha observado que el tratamiento con antidepresivos hace que aumenten los niveles de este factor neurotrófico. También se han realizado varios estudios sobre la expresión de GDNF en pacientes con desorden bipolar, pero los resultados no son concluyentes ya que se contradicen entre ellos. Sin embargo, en otros estudios se señala que el GDNF no cruza la barrera hematoencefálica y que, por tanto, no está claro si se pueden relacionar los niveles periféricos con los niveles cerebrales de forma relevante (Lin & Tseng, 2015; Scola & Andreazza, 2015)

3.4. Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) es un péptido endógeno producido principalmente en el hígado, pero expresado también en el cerebro. El IGF-1 se une con el receptor tirosina quinasa IGF-IR, estructuralmente similar al receptor de insulina. Cuando se expresa en el sistema nervioso central, IGF-1 puede afectar a la estructura y función de las sinapsis, regular el metabolismo de la glucosa en las células del cerebro, inhibir la apoptosis de neuronas y células gliales, regular la actividad enzimática, reducir el daño producido por varios factores patológicos en el sistema nervioso central e influir en el desarrollo, el crecimiento, la protección y la remodelación del tejido nervioso. (Chen, Zhang, & Jiang, 2020; Sharma et al., 2016).

Son necesarios ensayos con mayor tamaño de muestras para establecer una relación clara entre los niveles de IGF-1 y la depresión, ya que hasta ahora los estudios realizados presentan observaciones dispares. Algunos estudios señalan que niveles periféricos elevados de IGF-1 parecen estar relacionados con el desorden bipolar y la depresión mayor, mientras que otros han señalado un descenso en los niveles de IGF-1 en el cerebro como posible causa de alteraciones en los mecanismos de plasticidad neuronal e inflamación del cerebro, teniendo como resultado el deterioro de áreas responsables de funciones cognitivas y emocionales (Chen et al., 2020; Mosiołek et al., 2021).

Hay pocos estudios que evalúen el efecto de los antidepresivos sobre los niveles de IGF-1, sin embargo, estos coinciden en que se observa una reducción de estos, tanto en suero como en plasma, tras el tratamiento con antidepresivos. No obstante, hasta que no se realicen más ensayos con una variedad más amplia de tratamientos la

relación entre los niveles de IGF-1 y el tratamiento con antidepresivos permanecerá dudosa (Mosiołek et al., 2021).

3.5. Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)

La familia de factores de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) juega un papel importante en la proliferación y maduración de neuronas de las zonas subventricular y subgranular del giro dentado hipocampal. Se pueden unir a cuatro subtipos de receptor distintos (FGFR 1-4) para activar las rutas de la quinasa MAP, la fosfolipasa C y AKT. Los más estudiados son FGF1 y FGF2. FGF1 se une principalmente a las neuronas, mientras que FGF2 puede unirse tanto a las neuronas como a las células gliales (Levy et al., 2018).

Análisis *post-mortem* de cerebros humanos revelaron una menor expresión de FGF1 y FGF2 en la corteza prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior de pacientes con depresión mayor. Además, se observó menos FGF2 en el hipocampo de pacientes con depresión, mientras que se encontró un aumento de FGFR1 (Levy et al., 2018).

En ratones con pérdida de función completa en el alelo FGF2 se encontró un descenso significativo en la cantidad de neuronas nuevas generadas, aunque no se detectó que afectase de forma significativa a la proliferación de las neuronas ya existentes. Por otro lado, se detectó un gran aumento en la muerte celular en el hipocampo, que no pudo ser revertido añadiendo FGF2. Así pues, aunque FGF2 es esencial para la neurogénesis y posterior maduración de estas neuronas, su acción parece depender de su interacción con otros factores de crecimiento (Werner, Unsicker, & von Bohlen und Halbach, 2011).

3.6. Factor de crecimiento nervioso (NGF)

El factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*, NGF) fue descrito por primera vez como el factor de desarrollo de los procesos neuronales. Posteriormente, se demostró que NGF está implicado en la reparación y supervivencia neuronal, así como en la proliferación y diferenciación de células madre neuronales, y en la regulación de la plasticidad neuronal del hipocampo. Adicionalmente, es esencial para el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune neuroendocrino. Actúa uniéndose al receptor TrkA, lo que provoca la activación de la vía mediada por GSK3,

responsable de los efectos neuroprotectores anteriormente mencionados (Levy et al., 2018; Martino et al., 2013; Scola & Andreazza, 2015).

Algunos estudios indican que los niveles de NGF bajan con la serotonina y aumentan con la noradrenalina y acetilcolina. Además, una hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y altos niveles de glucocorticoides parecen inhibir la actividad de las neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior y provocar un aumento en los niveles de NGF. Sin embargo, si los altos niveles de glucocorticoides permanecen de forma crónica se puede producir una regulación negativa de NGF. De esta forma, situaciones puntuales de estrés aumentarían los niveles de NGF, mientras que el estrés crónico que podemos encontrar en la depresión mayor tendría como resultado a largo plazo el descenso de los niveles de NGF (Martino et al., 2013).

El papel de NGF en la patofisiología del desorden bipolar permanece poco claro, dado que hay pocos estudios al respecto y no coinciden en sus resultados. Mientras que Barbosa et al. (2011) indicaron que los niveles de NGF en sangre en pacientes con desorden bipolar durante un episodio de manía disminuyen comparados con los de controles sanos, el estudio de Kim et al. (2013) no encontró diferencias significativas entre los niveles de NGF de ambos grupos (Barbosa et al., 2011; Kim et al., 2013).

4. Otras hipótesis

4.1. Hipótesis inflamatoria de la depresión

La hipótesis inflamatoria de la depresión tiene su origen en la observación de elevados niveles de citoquinas inflamatorias, incluyendo la interleucina 6 (IL-6). Las posibles relaciones entre el sistema inmune periférico y la depresión mayor se estudiaron en la década de los 90, sugiriéndose correlaciones entre la actividad de IL-6, las proteínas de fase aguda, y la hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en depresión severa. Las citoquinas pueden disminuir los niveles de serotonina activando la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que hidroliza el triptófano, precursor de la serotonina, dando como resultado el agotamiento de la serotonina (Roohi et al., 2021; Zhang et al., 2017).

Estudios preclínicos y clínicos recientes defienden el rol de IL-6 en el desarrollo de la depresión mayor. No obstante, todavía existen lagunas en el conocimiento de los

mecanismos por los cuales la señalización de IL-6 y sus componentes moleculares podrían contribuir a la manifestación de la depresión (Roohi et al., 2021).

4.2. Hipótesis de los receptores

La hipótesis de los receptores sitúa la patogénesis de la depresión en varios receptores y la expresión de sus genes. Tiene su origen en la década de los 50 cuando se observó que la administración de D-cicloserina, un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA, como tratamiento frente a la tuberculosis provocaba una mejora del estado de ánimo de los pacientes (Crane, 1959).

Además de receptores muy bien conocidos como los receptores de NMDA, AMPA, de glucocorticoides, de serotonina, de GABA, y de dopamina, otros receptores como los de glutamato metabotrópico, los de opioides, y los de insulina parecen ser importantes en la patogénesis de la depresión. La vulnerabilidad a la depresión incluye factores genéticos relacionados con la regulación del sistema serotoninérgico y el estrés. El glucocorticoide es la hormona más relevante en los procesos de estrés, y produce cambios en el comportamiento mediante los receptores de glucocorticoides del cerebro, mientras que la disfunción serotoninérgica tiene una implicación bien establecida en la depresión y la ideación del suicidio. Esta hipótesis deja varias cuestiones sin resolver. Por ejemplo, cada receptor tiene una variedad de subtipos, y el impacto de cada subtipo en la aparición de la depresión no es necesariamente similar, por lo que el mecanismo de patogénesis de esta hipótesis no está del todo claro aún (Wang, Wang, & Chen, 2021).

4.3. Hipótesis vascular de la depresión

La hipótesis vascular propone que las enfermedades cerebrovasculares pueden predisponer, precipitar o perpetuar la depresión, especialmente en pacientes geriátricos. Esta hipótesis se basa en la comorbilidad de la depresión, la enfermedad vascular y los factores de riesgo vasculares, así como en la relación entre las lesiones isquémicas con sintomatología conductual y está especialmente enfocada en la depresión en pacientes de avanzada edad (Alexopoulos et al., 1997).

Datos más recientes llevaron a proponer que el daño vascular y las lesiones de la materia blanca son factores cruciales que influyen la conectividad neuronal y contribuyen a los síntomas clínicos de la depresión. Esta hipótesis se relaciona mucho con la hipótesis inflamatoria, ya que unen los conceptos de procesos vasculares

subyacentes con efectos adversos en la función cerebral que influyen en el desarrollo del trastorno de depresión. Además, el proceso de envejecimiento altera la función del sistema inmune, aumentando la actividad inmune periférica y haciendo que el sistema nervioso central sea más propenso a la inflamación (Taylor, Aizenstein, & Alexopoulos, 2013).

5. Perspectivas

Tras este estudio se ha observado la falta de información en cuanto a los niveles de GDNF, IGF-1, FGF y NGF en situación de depresión. Sería conveniente realizar más experimentos en los que se midan los niveles de estos factores neurotróficos tanto en modelos animales como en humanos, comparando entre sujetos con depresión y controles, así como entre pacientes con depresión mayor sin tratar y pacientes bajo un régimen de tratamiento (ya sea con distintos antidepresivos, terapia electroconvulsiva o estimulación magnética transcraneal) de manera que se pueda llegar a resultados concluyentes sobre la relación entre la enfermedad y estas moléculas.

Si los resultados de estas investigaciones demostrasen una relación clara entre estos factores neurotróficos y la depresión, el siguiente paso podría ser buscar tratamientos nuevos que actúen sobre la expresión de los mismos, para ampliar la gama de tratamientos disponibles para las personas que padecen esta enfermedad.

Por otro lado, ciertos estudios apuntan a la posibilidad de desarrollar un tratamiento genético como la reprogramación celular para tratar diversos trastornos neurológicos, entre ellos la depresión mayor. Esta reprogramación podría realizarse mediante el uso de marcadores epigenéticos, modificaciones covalentes reversibles que se transmiten a la siguiente generación, pero son susceptibles de modificaciones ambientales. El estudio de Heller et al. (2014) centrado en el locus FosB, común a humanos y roedores y relacionado con la drogodependencia y la depresión, empleó un vector viral para inducir depresión a los ratones. Esto sugiere la posibilidad de tratar el trastorno de depresión mayor mediante terapia genética aplicada a aumentar los niveles de GDNF, suponiendo una gran ventaja para tratamientos a largo plazo (Chiavellini et al., 2022; Heller et al., 2014).

También podría resultar de interés investigar si diferentes variaciones de la depresión (depresión mayor, depresión bipolar, depresión en pacientes de avanzada edad, depresión durante el embarazo, depresión post-parto, etc.) podrían devenir de distintas hipótesis de las mencionadas en este trabajo o de una combinación de estas, ya que, por ejemplo, la depresión en personas de avanzada edad parece estar especialmente relacionada con la disfunción cerebrovascular.

6. Conclusiones

A lo largo de este trabajo se han descrito las posibles causas y tratamientos del trastorno de depresión conocidos hasta la fecha, así como tratamientos potenciales que surgen con los nuevos descubrimientos. El trabajo se centra en la hipótesis neurotrófica de la depresión. Esta hace referencia a la reducción del tamaño de las neuronas y la muerte de estas en sujetos con depresión, particularmente en el hipocampo y la corteza prefrontal, como causa de la depresión. Dos de los principales factores neurotróficos implicados en la depresión son el BDNF, que promueve el crecimiento y reparación neuronal, diferenciación celular y conectividad sináptica mediante su unión con el receptor TrkB, y el VEGF, que actúa en el cerebro como factor neurotrófico sobre las células progenitoras neurales, los astrocitos y la microglía. Este último está implicado también en el desarrollo del endotelio y la angiogénesis y, por lo tanto, puede afectar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y a la adecuada irrigación del cerebro. Ambos están relacionados con el correcto desarrollo del tejido nervioso y su posible recuperación en el caso de BDNF.

Se han encontrado evidencias del efecto de los fármacos antidepresivos en la concentración de ambas moléculas, sugiriendo la importancia de estas en el desarrollo de síntomas depresivos. En el caso de la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal no se pudieron encontrar suficientes artículos sobre sus efectos sobre el VEGF. Sin embargo, múltiples estudios validan su eficacia para aumentar las concentraciones de BDNF en plasma, si bien, en el caso de la terapia electroconvulsiva, los cambios no se detectaron instantáneamente, sino tras un período de tiempo.

También se han mencionado otras hipótesis, como son la hipótesis de las monoaminas, la hipótesis inflamatoria, la hipótesis de los receptores y la hipótesis vascular. Se ha observado que las distintas hipótesis hacen mención unas de otras, de forma que se puede concluir que la patogénesis de la depresión probablemente sea causada por una sinergia entre varias de estas hipótesis.

7. Bibliografía

- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). "Vascular depression" hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 915–922. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006>
- Arosio, B., Guerini, F. R., Voshaar, R. C. O., & Aprahamian, I. (2021). Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15(February), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.626906>
- Barbosa, I. G., Huguet, R. B., Neves, F. S., Reis, H. J., Bauer, M. E., Janka, Z., ... Teixeira, A. L. (2011). Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(3), 228–232. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.518629>
- Bocchio-Chiavetto, L., Zanardini, R., Bortolomasi, M., Abate, M., Segala, M., Giacomuzzi, M., ... Gennarelli, M. (2006). Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *European Neuropsychopharmacology*, 16(8), 620–624. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.010>
- Celano, C. M., & Huffman, J. C. (2011). Depression and Cardiac Disease. *Cardiology in Review*, 19(3), 130–142. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31820e8106>
- Chen, M., Zhang, L., & Jiang, Q. (2020). Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 9(6), 4044–4053. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1967>
- Chiavellini, P., Canatelli-Mallat, M., Lehmann, M., Goya, R. G., & Morel, G. R. (2022). Therapeutic potential of glial cell line-derived neurotrophic factor and cell

- reprogramming for hippocampal-related neurological disorders. *Neural Regeneration Research*, 17(3), 469–476. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320966>
- Crane, G. E. (1959). Cycloserine as an antidepressant agent. *American Journal of Psychiatry*, 115(11), 1025–1026. <https://doi.org/10.1176/ajp.115.11.1025>
- Deyama, S., & Duman, R. S. (2020). Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 188(November 2019), 172837. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172837>
- Duman, R. S. (1997). A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 54(7), 597. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190015002>
- Duman, R. S., Malberg, J., Nakagawa, S., & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48(8), 732–739. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00935-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00935-5)
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., & Tamminga, C. (2003). Altered Gene Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Receptor Tyrosine Kinase B in Postmortem Brain of Suicide Subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 804–815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.804>
- Fangmann, P., Assion, H.-J., Juckel, G., González, C. Á., & López-Muñoz, F. (2008). Half a Century of Antidepressant Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181627b60>
- Geduldig, E. T., & Kellner, C. H. (2016). Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression. *Current Psychiatry Reports*, 18(4), 40. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0674-5>
- Heller, E. A., Cates, H. M., Peña, C. J., Herman, J. P., Walsh, J. J., Mazei-Robinson, M., ... Nestler, E. J. (2014). Locus-specific epigenetic remodeling controls addiction- and depression-related behaviors. *Nature Neuroscience*, 17(12), 1720–1727. <https://doi.org/10.1038/nn.3871>
- Hindmarch, I. (2001). Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(3), 203–

218. <https://doi.org/10.1002/hup.288>

- Hyman, S. E., & Tamminga, C. (2021). Disorders of Mood and Anxiety. In M. Weitz & K. J. Davis (Eds.), *Principles of Neural Science* (Sixth, pp. 1501–1522). Graw Hill.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J. M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, *109*(2), 143–148. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00005-7)
- Katz, I. R. (1996). On the Inseparability of Mental and Physical Health in Aged Persons: Lessons From Depression and Medical Comorbidity. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *4*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1097/00019442-199624410-00001>
- Kim, Y. K., Na, K. S., Hwang, J. A., Yoon, H. K., Lee, H. J., Hahn, S. W., ... Jung, H. Y. (2013). High insulin-like growth factor-1 in patients with bipolar i disorder: A trait marker? *Journal of Affective Disorders*, *151*(2), 738–743. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.041>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, *455*(7215), 894–902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Lee, H. Y., & Kim, Y. K. (2008). Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology*, *57*(4), 194–199. <https://doi.org/10.1159/000149817>
- Lee, J. G., Woo, Y. S., Park, S. W., Seog, D., Seo, M. K., & Bahk, W. (2022). Neuromolecular Etiology of Bipolar Disorder: Possible Therapeutic Targets of Mood Stabilizers. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *20*(2), 228–239. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.2.228>
- Lefaucheur, J. P. (2019). Transcranial magnetic stimulation. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 160). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0>
- Levy, M. J. F., Boule, F., Steinbusch, H. W., van den Hove, D. L. A., Kenis, G., & Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, *235*(8), 2195–2220. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4950-4>

- Lin, C.-C., & Huang, T.-L. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomedical Journal*, 43(2), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.01.001>
- Lin, P. Y., & Tseng, P. T. (2015). Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: A meta-analytic study. *Journal of Psychiatric Research*, 63, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.004>
- Lisanby, S. H. (2007). Electroconvulsive therapy for depression. *The New England Journal of Medicine*, 357(19), 1939–1945. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMct075234>
- López-Muñoz, F., Álamo, C., Juckel, G., & Assion, H. J. (2007). Half a century of antidepressant drugs - On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: Monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(6), 555–559. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181bb617>
- Luttrell, L. M., Ferguson, S. S. G., Daaka, Y., Miller, W. E., Maudsley, S., Della Rocca, G. J., ... Lefkowitz, R. J. (1999). β -Arrestin-Dependent Formation of β 2 Adrenergic Receptor-Src Protein Kinase Complexes. *Science (New York N.Y.)*, 283(5402), 655–661. <https://doi.org/10.1126/science.283.5402.655>
- Martin-Soelch, C. (2009). Is depression associated with dysfunction of the central reward system? *Biochemical Society Transactions*, 37(1), 313–317. <https://doi.org/10.1042/BST0370313>
- Martino, M., Rocchi, G., Escelsior, A., Contini, P., Colicchio, S., de Berardis, D., ... Fornaro, M. (2013). NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1824–1828. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.009>
- Mendez, J., Kadia, T. M., Somayazula, R. K., El-Badawi, K. I., & Cowen, D. S. (1999). Differential coupling of serotonin 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptors to activation of ERK2 and inhibition of adenylyl cyclase in transfected CHO cells. *Journal of Neurochemistry*, 73(1), 162–168. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0730162.x>
- Morris, M. C., Rao, U., & Garber, J. (2012). Cortisol responses to psychosocial stress

- predict depression trajectories: Social-evaluative threat and prior depressive episodes as moderators. *Journal of Affective Disorders*, 143(1–3), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.059>
- Mosiołek, A., Mosiołek, J., Jakima, S., Pięta, A., & Szulc, A. (2021). Effects of Antidepressant Treatment on Neurotrophic Factors (BDNF and IGF-1) in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3377. <https://doi.org/10.3390/jcm10153377>
- Nemeroff, C. B., & Owens, M. J. (2002). Treatment of mood disorders. *Nature Neuroscience*, 5(11s), 1068–1070. <https://doi.org/10.1038/nn943>
- Nowacka, M. M., & Obuchowicz, E. (2012). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: A new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides*, 46(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.05.005>
- Ochoa, E. L. M. (2022). Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(1), 85–97. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01129-9>
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Srivastava, P., & Bungau, S. (2021). Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(10), 2008–2021. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01754-x>
- Rizvi, S., & Khan, A. M. (2019). Use of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Cureus*, 11(5), e4736. <https://doi.org/10.7759/cureus.4736>
- Roohi, E., Jaafari, N., & Hashemian, F. (2021). On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02100-7>
- Scola, G., & Andreazza, A. C. (2015). The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 56, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.08.013>
- Sharma, A. N., Da Costa E Silva, B. F. B., Soares, J. C., Carvalho, A. F., & Quevedo, J. (2016). Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *Journal of Affective Disorders*, 197, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.067>

- Skolnick, P., Layer, R. T., Popik, P., Nowak, G., Paul, I. A., & Trullas, R. (1996). Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, *29*(1), 23–26. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979537>
- Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., & Alexopoulos, G. S. (2013). The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Molecular Psychiatry*, *18*(9), 963–974. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.20>
- Tsybko, A. S., Ilchibaeva, T. V., & Popova, N. K. (2017). Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in the pathogenesis and treatment of mood disorders. *Reviews in the Neurosciences*, *28*(3), 219–233. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0063>
- Van Diermen, L., Van Den Ameele, S., Kamperman, A. M., Sabbe, B. C. G., Vermeulen, T., Schrijvers, D., & Birkenhäger, T. K. (2018). Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *212*(2), 71–80. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.28>
- van Rensburg, R., & Reuter, H. (2019). An overview of analgesics-anticonvulsants, antidepressants, and other medications (Part 3). *South African Family Practice*, *61*(3), 59–62. <https://doi.org/10.4102/safp.v61i3.4972>
- Vilches, A.M. (2017). Bases neurobiológicas de la terapia electroconvulsiva [Trabajo de fin de Master, Universidad de Sevilla]
- Wang, H.-Q., Wang, Z.-Z., & Chen, N.-H. (2021). The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. *Pharmacological Research*, *167*, 105542. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105542>
- Wang, H.-Y., Crupi, D., Liu, J., Stucky, A., Cruciata, G., Rocco, A. Di, ... Ghilardi, M. F. (2011). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Enhances BDNF – TrkB Signaling in Both Brain and Lymphocyte. *Journal of Neuroscience*, *31*(30), 11044–11054. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011>
- Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2007). VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(11), 4647–4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610282104>
- Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2008). VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Current Opinion in Pharmacology*, 8(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.013>
- Werner, S., Unsicker, K., & von Bohlen und Halbach, O. (2011). Fibroblast growth factor-2 deficiency causes defects in adult hippocampal neurogenesis, which are not rescued by exogenous fibroblast growth factor-2. *Journal of Neuroscience Research*, 89(10), 1605–1617. <https://doi.org/10.1002/jnr.22680>
- Wulsin, L. R., & Singal, B. M. (2003). Do Depressive Symptoms Increase the Risk for the Onset of Coronary Disease? A Systematic Quantitative Review. *Psychosomatic Medicine*, 65(2), 201–210. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000058371.50240.E3>
- Xue, Y., Liang, H., Yang, R., Deng, K., Tang, M., & Zhang, M. (2021). The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. *Behavioural Brain Research*, 404(January), 113162. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113162>
- Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Ueda, K., Suzuki, S. ichi, & ShigetoYamawaki. (2010). Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *Journal of Affective Disorders*, 122(1–2), 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.017>
- Zhang, J. C., Yao, W., Dong, C., Yang, C., Ren, Q., Ma, M., & Hashimoto, K. (2017). Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis. *Translational Psychiatry*, 7(5), e1138. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.112>
- Zheng, W., Zhou, Y.-L., Wang, C.-Y., Lan, X.-F., Zhang, B., Zhou, S.-M., ... Ning, Y.-P. (2021). Plasma BDNF concentrations and the antidepressant effects of six ketamine infusions in unipolar and bipolar depression. *PeerJ*, 9, e10989. <https://doi.org/10.7717/peerj.10989>