

# Il ruolo del sistema endocannabinoide nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore

## *The role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of mood disorders*

G. Serra<sup>\*\*\*</sup>, V. Bogliolo<sup>\*\*</sup>, A. Garzia<sup>\*\*</sup>, F. Zazzara<sup>\*</sup>, A. Koukopoulos<sup>\*</sup>, F. Demontis<sup>\*\*</sup>, G. Serra<sup>\*\*</sup>

<sup>\*\*</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari; <sup>\*</sup> Centro "Lucio Bini", Roma, <sup>\*\*\*</sup> Ospedale Sant'Andrea, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Funzioni Sensoriali, Sapienza Università di Roma

### Summary

#### Objectives

To review the available preclinical and clinical evidence suggesting a possible role of endocannabinoid system in the neurobiology of mood disorders.

#### Methods

Critically review the most recent data of the literature and of the authors publications on the role of endocannabinoid system in the neurobiology of mood disorders.

#### Results

The term "endocannabinoid system" refers to the recently discovered neuromodulator system comprising cannabinoid receptors (which bind tetrahydrocannabinol (THC), the major active component of cannabis) and their endogenous ligands.

At least two types of cannabinoid receptors have been identified, CB1 and CB2 receptors. The CB1 receptor is widely distributed in neuronal terminals, while the CB2 receptor is extensively expressed throughout the immune system, but are present also in the brain. The main endogenous ligands (endocannabinoids) of cannabinoid receptors are anandamide and 2-AG (2-arachidonylglycerol).

Following the release of endocannabinoids, these compounds exert an action on cannabinoid receptors and are rapidly inactivated by uptake and degradation.

The degradation of endocannabinoids is achieved by means of two specific enzymes, the fatty acid amide hydrolase (FAAH) and the monoacylglyceride lipase (MAGL) enzymes. FAAH degrades anandamide, whereas the MAGL degrades 2-AG.

This article, after a brief description of the clinical picture of mood disorders and after detailing the current hypotheses on the pathophysiology of depression and mania, critically reviews the available preclinical and clinical evidence suggesting a possible

role of the endocannabinoid system in the neurobiology of mood disorders. Many animal studies suggest that the direct or indirect (i.e., endocannabinoid reuptake inhibition or reduced enzymatic degradation) stimulation of cannabinoid CB1 receptors exerts an antidepressant-like action. On the other hand, several animal models of depression seem to be associated to a decreased activity of the endocannabinoid system. On the contrary, we have recently demonstrated that the supposed antidepressant-like activity of the CB1 receptor antagonist, Rimonabant, is a "false positive" effect, thus providing an experimental support to explain the obvious contradiction of a drug claimed to be antidepressant in animals, but withdrawn from the market after few years of clinical use due to its depression-inducing potential.

#### Conclusions

The hypothesis that the stimulation of cannabinoid CB1 receptors may result in an antidepressant effect is consistent with the clinical experience with cannabis use in humans. Thus, the direct agonists of CB1 receptors, as well as endocannabinoid reuptake and degradation inhibitors should be considered as potential antidepressant drugs.

These observations led us to speculate that these compounds could share with classical antidepressants not only the therapeutic effect but also the ability to induce mania/hypomania and worsen the course of manic-depressive disorders. In fact, as it has been suggested for classical antidepressants, cannabis use, even more than classical antidepressants, appear to be associated with early onset of bipolar disorders, worsening of its course and impaired mood stabilization.

Therefore, we suggest that the use of cannabinoid CB1 receptor agonists should be used with caution in the treatment of depression, and preferably in treatment resistant patients.

#### Key words

Endocannabinoid system • Mood disorders • Cannabis

### Riassunto

#### Obiettivi

Fare una rassegna delle evidenze cliniche e sperimentali, attualmente disponibili, che suggeriscono un possibile ruolo del sistema endocannabinoide nella neurobiologia dei disturbi dell'umore.

#### Metodi

Abbiamo fatto una rassegna critica dei dati presenti nella letteratura e nelle pubblicazioni degli autori sul ruolo del sistema endocannabinoide nella neurobiologia dei disturbi dell'umore.

#### Risultati

Il termine "sistema endocannabinoide" si riferisce al sistema neuromodulatore di recente scoperta che comprende i recettori

#### Corrispondenza

Gino Serra, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari, via Muroni 23/A, 07100 Sassari, Italy • Tel. +39 079 228739 • E-mail: dsferra@uniss.it

cannabinoidi (che rappresentano i recettori del tetraidrocannabinolo (THC), il principale componente attivo della cannabis) e i loro ligandi endogeni.

Sono stati identificati almeno due tipi di recettori dei cannabinoidi: i recettori CB1 e CB2. Il recettore CB1 è ampiamente distribuito nelle terminazioni nervose, mentre il recettore CB2 è presente soprattutto nel sistema immunitario, ma è espresso anche nel cervello.

I principali ligandi endogeni (endocannabinoidi) dei recettori dei cannabinoidi sono l'anandamide e il 2-AG (2-arachidonilglicerolo).

Dopo il loro rilascio, gli endocannabinoidi agiscono sui loro recettori e vengono poi rapidamente inattivati mediante re-uptake e degradazione enzimatica.

La degradazione enzimatica avviene ad opera di enzimi specifici: la FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) e la MAGL (*monoacylglyceride lipase*). La FAAH degrada l'anandamide, mentre la MAGL degrada il 2-AG.

Questo articolo, dopo una breve descrizione del quadro clinico dei disturbi dell'umore e delle ipotesi attuali sulla fisiopatologia della depressione e della mania, fa una rassegna critica delle evidenze precliniche e cliniche che suggeriscono un possibile ruolo del sistema endocannabinoide nella neurobiologia dei disturbi dell'umore.

Un gran numero di studi, condotti su modelli animali di depressione, suggeriscono che la stimolazione diretta o indiretta (inibendo il re-uptake o la degradazione enzimatica degli endocannabinoidi) dei recettori CB1 ha un effetto antidepressivo-simile. Inoltre, diversi modelli animali di depressione sembra siano as-

sociati a una ridotta attività del sistema endocannabinoide. Al contrario, noi abbiamo recentemente dimostrato che il supposto effetto antidepressivo-simile del rimonabant, un antagonista dei recettori CB1, è in realtà un "falso positivo", chiarendo così il paradosso di un farmaco considerato antidepressivo nell'animale, ma ritirato dal mercato per la sua capacità di provocare depressione e aumentare il rischio di suicidio nell'uomo.

### Conclusioni

L'ipotesi che la stimolazione dei recettori CB1 possa avere un effetto antidepressivo è coerente con l'esperienza clinica dell'uso della cannabis nell'uomo. Gli stimolanti diretti o indiretti dei recettori CB1 potrebbero essere quindi dei potenziali farmaci antidepressivi.

Noi abbiamo tuttavia suggerito che questi composti potrebbero condividere, o essere addirittura più potenti, con gli antidepressivi classici la capacità di indurre mania/ipomania e peggiorare il decorso dei disturbi dell'umore. Infatti, come è stato osservato con gli antidepressivi classici, l'uso di cannabis, anche più che con gli antidepressivi, sembra sia associato alla insorgenza precoce dei disturbi bipolari, ne peggiora il decorso e ne rende quasi impossibile la stabilizzazione.

Noi suggeriamo pertanto che i cannabinoidi dovrebbero essere usati con estrema cautela nel trattamento della depressione, ed eventualmente riservarli ai casi di depressione resistente.

### Parole chiave

Sistema endocannabinoide • Disturbi dell'umore • Cannabis

## I disturbi dell'umore

I disturbi dell'umore, detti anche disturbi affettivi, consistono in variazioni patologiche dell'energia vitale che, a loro volta, comportano variazioni della volontà, dell'iniziativa, dell'emotività e di tutte le attività psichiche in generale.

Il termine umore proviene dall'antica concezione greca dei quattro umori, bile nera (*melancholia*), bile gialla (*mania*), sangue (umore sanguigno) e flegma (umore flegmatico): in sostanza si tratta di stati di eccitazione o di inibizione dell'attività nervosa.

Oscillazioni fisiologiche del tono dell'umore sono comuni e quotidiane e consentono all'individuo di modellare le proprie reazioni alle condizioni ambientali.

Nei disturbi dell'umore, tali meccanismi sono alterati, tanto che le oscillazioni dell'umore diventano imprevedibili, fluttuanti, incontrollabili, esagerate. Quasi mai si riesce ad evidenziare la presenza di fattori precipitanti esterni.

Le principali forme di disturbo dell'umore sono la *melancholia*, oggi comunemente detta "depressione maggiore" e la mania, sindrome costituita da forte eccitazione psicomotoria.

La *melancholia* è caratterizzata da profonda tristezza, fino alla disperazione e al suicidio, e da notevole rallentamento psicomotorio, fino allo *stupor*<sup>1</sup>.

All'umore depresso si accompagnano tipicamente anedonia, abulia, impotenza, senso di inutilità, perdita di motivazione, pianto.

Il paziente descrive l'esperienza di un "angosciante dolore emozionale".

Altri sintomi sono anoressia e calo ponderale.

Si hanno disturbi del sonno, quali insonnia, soprattutto di tipo terminale, caratterizzata cioè da risveglio mattutino precoce, oppure sonno con risvegli multipli. Alcuni possono presentare al contrario aumento dell'appetito e ipersonnia, ovvero i cosiddetti aspetti atipici della depressione.

L'eloquio è ridotto, il contenuto del pensiero presenta spesso ruminazioni di perdita, colpa, rovina, morte o suicidio. I rapporti interpersonali e la funzionalità lavorativa sono spesso compromesse.

Si accompagnano spesso, inoltre, sintomi di tipo vegetativo, come l'alterazione dei cicli mestruali e sintomi somatici, quali stipsi e cefalea. Diminuiscono la frequenza e l'interesse per l'attività sessuale.

Per quanto riguarda la sfera cognitiva, possono essere presenti disturbi della concentrazione e della memoria.

L'ansia spesso accompagna e aggrava la depressione.

La mania, al contrario, è caratterizzata da un'esaltazione di tutte le attività psichiche che comporta anche una notevole iperattività motoria<sup>1</sup>. L'etimologia del termine "mania" deriva pure dal mondo classico: nell'Iliade Aiace è *mainomenos*, che significava "rabbioso". In Socrate e Platone è uno "stato divino".

Il tono dell'umore generalmente è elevato; a questo si possono accompagnare facilmente rabbia, irritabilità,

aggressività in risposta a minimi eventi stressanti esterni, per poi fare ritorno allo stato di euforia. In altri casi, il tono dell'umore prevalente è quello della disforia, caratterizzato da volubilità, polemicità e intolleranza verso gli altri. Il soggetto presenta una quota significativa di agitazione motoria, mimica e gestualità vivace, esagerata.

Si può presentare con un abbigliamento vistoso, eccentrico.

Il pensiero è accelerato, si ha l'esperienza che i pensieri "corrano veloci"; l'eloquio è pure logorroico, ricco di neologismi, fino alla cosiddetta "insalata di parole".

Nell'episodio maniaco elementi costanti sono costituiti dal diminuito bisogno delle ore di sonno, per mancanza della sensazione di stanchezza.

Si riscontra iperfagia e aumento dell'attività sessuale e un aumento non finalizzato dell'attività lavorativa e creativa.

Si osserva una tendenza all'abuso di sostanze stimolanti e all'assunzione di comportamenti rischiosi, con coinvolgimento in imprese azzardate e impulsive, spesso illegali.

Anche in mania si hanno alterazioni di tipo cognitivo, quali facile distraibilità, mancanza di concentrazione, allentamento dei nessi associativi, fino alla "fuga delle idee".

Il contenuto delle idee è costituito prevalentemente da idee di grandezza e incondizionata fiducia nelle proprie capacità.

Nei casi più gravi, si possono sviluppare veri e propri deliri, da quello più congruo con il tono dell'umore, ovvero quello megalomane, a quello mistico, fino a quello di persecuzione, nocumento e influenzamento.

In presenza di tali sintomi psicotici, diventa delicato e a volte persino difficoltosa la diagnosi differenziale con la schizofrenia.

Così come avviene per la depressione, anche nella mania si può arrivare a forme di blocchi psicomotori di tipo catatonico, lo *stupor* maniaco.

Episodi caratterizzati da elevazione dell'umore di minore intensità sono detti, invece, ipomaniacali<sup>1</sup>. Nell'ipomania si ha un incremento dell'energia e dell'attività, generalmente senza compromissione del funzionamento sociale e lavorativo. L'umore è estremamente instabile, ma l'ipomania è vissuta come un'esperienza "dolce" dal paziente, tanto che spesso è sottostimata.

Il primo ad individuare il nesso tra melanconia e mania fu Areteo di Cappadocia nel II sec. a.C., considerandole due diverse espressioni di un singolo disturbo e introducendo il concetto di bipolarità.

Oltre alle due forme principali di opposta polarità, la *mania* e la *melancholia*, si trovano nella pratica infinite forme di varia gradazione intermedie e spesso sintomi depressivi e sintomi maniacali si trovano presenti contemporaneamente e costituiscono le sindromi cosiddette "miste"<sup>1</sup>.

In tempi recenti si è visto che numerose sindromi non tipicamente affettive e numerosi comportamenti, come per esempio il gioco d'azzardo e la cleptomania, possono essere considerate in stretta relazione con i disturbi affettivi ed è stato usato il termine di "spettro bipolare" che comprende sia le forme tipiche sia quelle atipiche dei disturbi dell'umore.

Malgrado i numerosi trattamenti disponibili, antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, litio, elettroshock, sono ancora numerosi i fallimenti terapeutici e numerosi i pazienti che versano in gravi sofferenze.

Il trattamento farmacologico ha notevoli ripercussioni anche sul decorso della malattia, come ha evidenziato per primo nel 1980 Koukopoulos et al.<sup>2</sup>, individuando, in 294 pazienti bipolari, un diverso decorso del "ciclo" maniaco-depressivo, la sequenza cioè in cui si succedono le due opposte fasi di polarità e l'intervallo libero, qualora presente. Si sono individuati decorsi di tipo: mania-depressione-intervallo libero (MDI), depressione-mania-intervallo libero (DMI), irregolare, a ciclo circolare continuo (CC). Tra i pazienti con decorso a ciclo continuo, ovvero con la presenza di episodi depressivi alternati a episodi di mania senza mostrare un intervallo libero, alcuni sono "rapidi ciclici" (RC), con 4 o più episodi per anno.

Tale decorso era stato già osservato da Falret nella *folie circulaire* e da Baillanger nella *folie à double forme*.

In Koukopoulos et al.<sup>3</sup> si evidenzia come l'88% di un campione di pazienti bipolari ha mostrato un esordio RC in associazione a terapie antidepressive. Gli antidepressivi, infatti, in soggetti predisposti, specie se SSRI e triciclici, possono scatenare uno *swich* verso un episodio di opposta polarità. Inoltre, progressivamente la durata dell'intervallo libero si riduce fino alla sua scomparsa e all'instaurarsi della rapida ciclicità.

È necessaria pertanto la riconsiderazione di tutto il problema dei disturbi dell'umore e individuare nuove terapie, sia per la cura degli episodi acuti, sia per la prevenzione delle ricadute e la stabilizzazione dell'umore.

Mentre con i farmaci attualmente in uso è relativamente facile il trattamento delle singole fasi, depressiva o ipomaniacale/maniacale, non altrettanto può dirsi per la stabilizzazione a lungo termine di questi disturbi, per loro natura ricorrenti.

I farmaci antidepressivi sono efficaci (soprattutto nelle forme gravi di depressione) in una alta percentuale di casi e nei casi resistenti ai farmaci si può ricorrere alla terapia elettroconvulsivante, ancora oggi il più efficace trattamento della depressione<sup>4</sup>.

La fase maniaco-depressiva può essere efficacemente trattata con il litio, associato agli antipsicotici nel caso di eccitamenti maniacali gravi, con una forte componente di agitazione psicomotoria o con sintomi psicotici. Oltre al litio vengono usati come antimaniacali alcuni antie-

pilettici, in particolare carbamazepina e acido valproico. Frequente è anche l'uso off-label di altri numerosi antiepilettici "di nuova generazione", benché mancano prove cliniche convincenti che documentino la loro efficacia<sup>4</sup>.

I farmaci antimaniacali, e il litio in particolare, sono anche stabilizzanti dell'umore, cioè capaci di prevenire le ricadute maniacali/ipomaniacali o depressive sia del disturbo bipolare sia della depressione maggiore ricorrente. Purtroppo la percentuale di pazienti che rispondono all'effetto stabilizzante del litio è diventato col passare degli anni sempre più esiguo. Né gli antiepilettici sono efficaci nei casi di mancanza di risposta al litio. Il loro uso a lungo termine viene oggi visto con preoccupazione, poiché alcuni studi hanno ingenerato il sospetto che essi possano aumentare il rischio di suicidio. Negli ultimi anni, alcuni antipsicotici atipici hanno avuto l'approvazione per l'uso come stabilizzanti dell'umore. È opportuno tuttavia segnalare che l'uso a lungo termine di questi farmaci comporta un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari e la possibilità di una morte prematura. Se si considera che i pazienti con disturbi dell'umore hanno già, di per se, una più alta incidenza di patologie cardiovascolari, è ancor più evidente il grosso limite degli antipsicotici usati come stabilizzanti dell'umore<sup>4</sup>.

I disturbi dell'umore resistenti ai trattamenti rappresentano oggi il vero limite degli attuali trattamenti e quindi certificano la inadeguatezza delle nostre terapie per un trattamento reale (la stabilizzazione del disturbo!) di questi disturbi. Z. Rhimer (comunicazione personale), uno dei più esperti al mondo di suicidio e disturbi dell'umore afferma che i disturbi dell'umore resistenti ai trattamenti attuali rappresenta una vera emergenza psichiatrica e rende conto dell'aumento del numero di suicidi.

Recentemente Serra<sup>5</sup> ha proposto l'uso della Memantina, un antagonista non-competitivo del recettore NMDA del glutammato, attualmente usata nel trattamento del morbo di Alzheimer, come antimaniacale e stabilizzante dell'umore. Koukopoulos et al.<sup>6</sup> hanno dimostrato che, in un gruppo di pazienti bipolari da molti anni resistenti a tutte le terapie, la somministrazione di memantina è efficace nel 72% dei casi. È in corso uno studio clinico controllato internazionale per confermare queste nostre osservazioni cliniche preliminari.

Recentemente il sistema endocannabinoide è stato oggetto di una gran mole di studi che suggeriscono un suo coinvolgimento nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore e quindi che esso possa costituire un nuovo target per lo sviluppo di nuovi farmaci per la terapia di questa malattia. Gli studi preclinici fino ad ora disponibili, suggeriscono che la stimolazione di questo sistema potrebbe avere un effetto antidepressivo.

## Il sistema endocannabinoide

Il "sistema endocannabinoide" è un sistema neuro modulatore di recente scoperta che comprende i recettori per i cannabinoidi (recettori del Tetraidiocannabinolo (THC), il composto più attivo della cannabis), i loro ligandi endogeni, nonché gli enzimi che li sintetizzano e li degradano.

Fino ad oggi, sono stati identificati almeno due tipi di recettori cannabinoidi: CB1 e CB2<sup>7,8</sup>. Questi recettori appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G.

Il recettore CB1 è largamente distribuito nelle terminazioni nervose<sup>9</sup>, mentre il recettore CB2 è largamente espresso nel sistema immunitario<sup>10</sup>, ma è presente anche nel cervello<sup>11,12</sup>.

L'attivazione dei recettori dei cannabinoidi inibisce la produzione di AMPc mediata dalla proteina Gi<sup>13,14</sup>, ma sono stati descritti numerosi altri tipi di trasduzione associati ai recettori dei cannabinoidi<sup>15</sup>.

I principali ligandi endogeni (endocannabinoidi) dei recettori dei cannabinoidi sono l'anandamide<sup>16</sup> e il 2-AG (2-Arachidonilglicerolo)<sup>17,18</sup>. 2-AG è un agonista completo di entrambi i recettori CB1 e CB2, ma mostra una minore affinità rispetto all'anandamide per entrambi i recettori<sup>19</sup>. L'anandamide è un agonista parziale di entrambi i recettori, CB1 e CB2, ma mostra una più alta affinità per il recettore CB1<sup>14</sup>.

Gli endocannabinoidi sono derivati dall'acido arachidonico coniugato con etanolamina o glicerolo. L'anandamide è formata da un fosfolipide precursore, l'N-arachidonil-fosfatidil-etanolamide (NAPE), e il suo rilascio dal NAPE è catalizzato da una specifica fosfolipasi D (PLD). Il 2-AG è un monogliceride sintetizzato da una fosfolipasi C (PLC) fosfatidil-inositolo specifica<sup>10,19</sup>.

Dopo il rilascio, gli endocannabinoidi agiscono legandosi ai recettori dei cannabinoidi e successivamente vengono rapidamente inattivati tramite la ricattura e la degradazione enzimatica.

La degradazione degli endocannabinoidi avviene mediante due enzimi specifici: la FAAH (*fatty acid amide hydrolase*)<sup>20</sup> e MAGL (*mono acil gliceride lipasi*)<sup>21</sup>. La FAAH degrada l'anandamide, mentre la MAGL degrada il 2-AG.

### Il sistema endocannabinoide: lo studio della sua funzione

Sono oggi disponibili diversi composti che interagiscono sulle diverse fasi della trasmissione endocannabinoide che ci consentono di studiare il ruolo di questo sistema neuromodulatore in diverse condizioni patologiche e fisiologiche.

Disponiamo infatti di sostanze che agiscono come agonisti o antagonisti dei recettori dei cannabinoidi, di farmaci

che inibiscano i trasportatori degli endocannabinoidi e infine di composti che inibiscono l'attività della FAAH.

Inoltre strumenti molto utili per studiare il ruolo fisiologico e fisiopatologico del sistema endocannabinoide sono i topi knock-out (KO) per il recettore CB1 e la FAAH.

Tra le numerose funzioni modulate dal sistema endocannabinoide<sup>22</sup>, vi sono il controllo delle emozioni, del sistema di gratificazione e ricompensa e della spinta motivazionale. Una disfunzione quindi di questo sistema potrebbe giocare un ruolo molto importante nella patogenesi di diversi disturbi mentali, come per esempio la dipendenza da droghe, i disturbi dell'umore, l'ansia e i disturbi psicotici<sup>23,24</sup>.

### **Neurobiologia dei disturbi dell'umore: ipotesi attuali**

Le ipotesi neurobiologiche della depressione si basano soprattutto sul meccanismo d'azione degli attuali farmaci antidepressivi. La prima ipotesi è stata proposta più di quaranta anni fa, in seguito alla scoperta dell'Imipramina e degli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO). Nasce così l'ipotesi "monoaminoaminergica della depressione" la quale postula che la depressione è associata a una ridotta trasmissione monoaminergica nel sistema nervoso centrale, in particolare a una riduzione della trasmissione noradrenergica (NA) e serotoninergica (5HT)<sup>25</sup>. Tale ipotesi ha portato allo sviluppo dei più recenti farmaci antidepressivi, vale a dire, degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI). Questi farmaci sono in grado di aumentare la concentrazione di NA e 5HT a livello sinaptico, inibendo la loro ricaptazione all'interno del terminale sinaptico<sup>26</sup>. Gli studi fino ad ora volti a dimostrare un deficit di trasmissione monoaminergica nei pazienti depressi hanno prodotto solo risultati inconcludenti e spesso fra loro contrastanti<sup>27</sup>. Nonostante l'ipotesi monoaminergica costituisca ancora oggi una base fondamentale per lo sviluppo di nuovi farmaci antidepressivi<sup>28,29</sup>, essa non è in grado di fornire una spiegazione convincente al fatto che l'azione terapeutica dei farmaci antidepressivi si manifesta solo in seguito a varie settimane di trattamento, mentre l'aumento della trasmissione monoaminergica viene indotta da questi farmaci immediatamente, dopo la prima somministrazione. Questa discrepanza ha fatto ipotizzare che l'aumento della trasmissione monoaminergica che si manifesta inizialmente, sia solo un fattore necessario, ma non sufficiente per l'azione antidepressiva.

Oggi, pertanto, si ritiene che l'azione terapeutica di questi farmaci sia probabilmente associata agli effetti neurobiologici indotti dalla loro somministrazione cronica<sup>30</sup>. Questa considerazione ha indotto numerosissimi ricercatori a studiare gli effetti indotti dagli antidepressivi dopo un trattamento a lungo termine.

È stato riportato che la somministrazione a lungo termine di antidepressivi è in grado di modificare sia il numero che la sensibilità dei diversi recettori delle monoamine<sup>30</sup>.

È inoltre stato dimostrato<sup>31</sup> che il trattamento cronico con diversi antidepressivi, tra cui la terapia elettroconvulsivante e gli SSRI, produce un aumento dell'attività del sistema dopaminergico mesolimbico, che svolge un ruolo essenziale nei meccanismi di gratificazione. Una diminuita attività di questo sistema potrebbe essere alla base dell'anedonia, uno dei sintomi cardine della depressione: gli antidepressivi attivando questo sistema ripristinano la capacità di provare piacere e dunque curano uno dei sintomi più importanti della depressione<sup>32</sup>.

Recentemente è stato osservato che i pazienti depressi non trattati mostrano una riduzione del volume dell'ippocampo<sup>33,34</sup>, mentre i soggetti trattati con antidepressivi non presentano questa alterazione<sup>35,36</sup>. Ciò ha suggerito l'ipotesi che la depressione possa essere associata ad una perdita cellulare nell'ippocampo, reversibile con un adeguato trattamento antidepressivo.

A supporto di questa ipotesi, è stato dimostrato che il trattamento cronico con antidepressivi, compresa la terapia elettroconvulsivante, promuove la neurogenesi e la proliferazione cellulare<sup>36</sup>, e che questo effetto è essenziale perché l'effetto simil-antidepressivo si manifesti nei modelli animali di depressione<sup>37</sup>.

Al contrario, lo stress acuto e cronico riduce la proliferazione neuronale e la neurogenesi<sup>35</sup>, un effetto inverso a quello degli antidepressivi e che può essere contrastato dagli antidepressivi<sup>38</sup>.

Per quanto riguarda il meccanismo mediante il quale gli antidepressivi inducono la neurogenesi, l'ipotesi più convincente suggerisce che gli antidepressivi provocano un aumento dei livelli di fattori neurotrofici come il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)<sup>36,39</sup>.

La somministrazione esogena di BDNF mostra un effetto simil-antidepressivo in diversi modelli animali di depressione<sup>39</sup>.

È stato quindi suggerito che il trattamento a lungo termine con antidepressivi determina una up-regulation dell'AMPC<sup>40</sup>, che a sua volta attiva la trascrizione del CREB<sup>38</sup>, aumentando così l'espressione del gene per il BDNF<sup>36,42,43</sup>.

Lo stress gioca un ruolo chiave nel precipitare la depressione. Infatti è stato ipotizzato che tali disturbi possono essere indotti per mezzo di meccanismi correlati ad un aumento della secrezione di corticosteroidi che porta come conseguenza ad una riduzione della neurogenesi.

Lo stesso meccanismo potrebbe inoltre essere implicato nella depressione associata ad iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che porta ad una compromissione del meccanismo di feed-back<sup>44,45</sup>.

La maggior parte dei pazienti depressi, infatti, ha dei risultati anormali al test di soppressione al desametasone.

Questa up-regolazione produce una aumentata secrezione di glucocorticoidi che potrebbe essere responsabile della riduzione della proliferazione cellulare<sup>46 47</sup>. Di conseguenza, animali con carenza di recettori per i glucocorticoidi mostrano una compromissione dei meccanismi di feedback e sono più suscettibili a depressioni indotte da stress<sup>48</sup>.

Inoltre, la somministrazione esogena di glucocorticoidi causa una riduzione della proliferazione cellulare e della neurogenesi<sup>46 47</sup>.

Infine, la perdita di volume ippocampale, un fenomeno che può parzialmente regredire una volta che i livelli di cortisolo si riducono, è stata osservata nella malattia di Cushing.

Un gran numero di evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che la mania è associata ad un aumento dell'attività dopaminergica, in particolare nel sistema mesolimbico<sup>49 50</sup>. È possibile che nel disturbo bipolare vi sia un processo ciclico dove l'aumento della trasmissione dopaminergica presente nella fase maniacale porta ad una down-regulation della sensibilità dei recettori dopaminergici che porta alla fase depressiva.

In accordo con questa ipotesi è da tempo noto che amfetamina e cocaina attivano la trasmissione dopaminergica e causano euforia, ipomania, mania e mania con sintomi psicotici<sup>50</sup>. Tali effetti sono antagonizzati dal blocco dei recettori dopaminergici, ovvero dagli antipsicotici e dagli antimaniacali.

La stimolazione dei recettori dopaminergici può scatenare o peggiorare una sindrome maniacale<sup>50</sup>.

Tutti i farmaci di abuso causano euforia, stimolano la liberazione di dopamina nel sistema mesolimbico<sup>48</sup> e peggiorano il decorso dei disturbi dell'umore.

È stato osservato che nei pazienti bipolari i recettori D2 della dopamina aumentano di numero e di sensibilità<sup>50</sup>. I farmaci antidepressivi possono provocare mania/ipomania e aumentano l'attività dopaminergica nel sistema mesolimbico<sup>31</sup>.

### **Il sistema endocannabinoide e modelli animali di depressione**

La maggior parte dei lavori tesi ad investigare il ruolo del sistema endocannabinoide nei modelli animali di depressione riportano dati che suggeriscono che la sintomatologia depressiva possa essere associata con una riduzione dell'attività del sistema endocannabinoide.

I topi KO per il recettore CB1 sono più suscettibili allo sviluppo di comportamenti simil-depressivi nel modello del "chronic mild stress"<sup>51</sup>. Questo modello animale di depressione misura la preferenza per una soluzione zuccherata in seguito ad esposizione cronica ad uno stress lieve. Una riduzione di questa preferenza è considerato sintomo di anedonia. Perciò, la riduzione dell'assunzio-

ne di zucchero da parte dei topi KO per il CB1 suggerisce che questi animali potrebbero avere una più alta vulnerabilità allo sviluppo di anedonia, un sintomo cardine della depressione.

Inoltre, coerentemente con questa ipotesi, il blocco dell'attività del sistema cannabinoide riduce le proprietà gratificanti sia degli stimoli naturali sia di quelli artificiali<sup>52 53</sup>, un effetto che potrebbe anch'esso risultare in anedonia.

Infine, il *chronic mild stress* riduce la densità dei recettori CB1 ed i livelli di 2-AG nell'ippocampo<sup>54</sup>.

È stata inoltre evidenziata un'alterazione dei recettori CB1 nei ratti sottoposti a chronic unpredictable stress (CUS). Questo porta ad un significativo aumento della densità dei recettori CB1 nella corteccia prefrontale e ad una diminuzione nell'ippocampo, nell'ipotalamo e nel nucleo striato. Eccetto che nell'ippocampo l'alterazione indotta dal CUS è attenuata dal simultaneo trattamento antidepressivo<sup>53</sup>.

Rodriguez et al. hanno osservato nel ratto bulbectomizzato delle anomalie comportamentali, neurochimiche e strutturali simili a quelle osservate nella depressione umana. Queste sono ripristinate dopo trattamento cronico (e non acuto) con antidepressivi. Gli animali bulbectomizzati mostrano infatti un significativo aumento della densità dei recettori CB1 e della loro funzionalità nella corteccia prefrontale<sup>54</sup>. Questo dato potrebbe essere interpretato come un up-regulation recettoriale dovuta a un ipoattività endocannabinoidea.

Inoltre, i ratti bulbectomizzati mostrano un iperattività nell'open-field, attività che viene totalmente ridotta dopo trattamento cronico con fluoxetina. La fluoxetina ripristina anche le anomalie recettoriali<sup>54</sup>.

### **Agonisti e antagonisti CB1 e modelli animali di depressione**

Gli studi fino ad ora svolti con l'obiettivo di indagare il ruolo del sistema endocannabinoide nella fisiopatologia della depressione hanno paradossalmente dimostrato che sia l'attivazione della trasmissione endocannabinoide, sia il blocco del recettore CB1, producono un effetto simil-antidepressivo nei modelli animali di depressione<sup>55</sup>.

La somministrazione di AM251 (un bloccante dei recettori CB1) riduce l'immobilità nel test di sospensione del topo in modo dose-dipendente, effetto simile a quello osservato dopo la somministrazione di desimipramina<sup>56</sup>. Questo composto inoltre svolge un effetto simil-antidepressivo nel *forced swimming test*<sup>56</sup>, mentre non produce alcun effetto nei topi KO per il CB1. Quest'ultima osservazione, secondo gli autori, suggerirebbe che l'effetto simil-antidepressivo svolto dagli antagonisti del recettore CB1 sia strettamente associato alla presenza dei recettori CB1. Tuttavia, sorge una domanda a cui questa interpre-

tazione non da una risposta: se il blocco farmacologico dei recettori CB1 ha un effetto simil-antidepressivo, perché la rimozione del recettore non ha gli stessi effetti? Al contrario, come abbiamo detto precedentemente, gli animali CB1-KO sono più suscettibili agli effetti depressogeni dello stress.

In accordo con i risultati di Sherman et al.<sup>56</sup>, un altro studio riporta che l'SR141716A aumenta il rilascio di monoamine nella corteccia prefrontale e riduce l'immobilità nel *forced swimming test* quando viene somministrato a dosi relativamente alte, pari a 3 mg/kg, ma non a dosi più basse, pari a 0,3 mg/kg e 1 mg/kg<sup>57</sup>.

Un simile effetto è stato osservato da Griebel et al.<sup>58</sup>. Infatti, la somministrazione di SR141716A alla dose di 3-10 mg/kg ha un effetto simil-antidepressivo nel FST del ratto simile a quello osservato dopo somministrazione di 30 mg/kg di fluoxetina.

Infine, AVE1625, un nuovo antagonista dei recettori CB1, produce una risposta simil-antidepressiva nel FST del ratto.

È stato riportato inoltre che l'SR141716A stimola la neurogenesi anche nei ratti KO per il recettore CB1, indicando il coinvolgimento di un recettore non CB1<sup>59</sup>.

Noi abbiamo recentemente rivalutato l'effetto di SR141716A in ratti sottoposti a un FST modificato e abbiamo osservato che, benché questo aumenti il tempo di *swimming* e riduca il tempo di immobilità, non è invece capace di influenzare la latenza al primo episodio di immobilità<sup>60</sup>. Poiché questo parametro è considerato da diversi autori come quello più predittivo di attività antidepressiva, abbiamo suggerito che in realtà l'SR141716A non ha affatto un effetto simil-antidepressivo, ma deve essere considerato un "falso positivo". Abbiamo inoltre osservato che SR141716A, al contrario dell'HU210 e dell'Imipramina, non antagonizza la sindrome indotta dalla reserpina<sup>61</sup>, ancora oggi un utile modello animale di depressione farmacologicamente indotto. I nostri risultati dunque forniscono un robusto supporto sperimentale per chiarire la ovvia discrepanza di un farmaco considerato antidepressivo nell'animale, ma ritirato dall'uso clinico per la sua capacità di provocare depressione e aumentare il rischio di suicidio nell'uomo<sup>62-64</sup>.

La stimolazione diretta e/o indiretta del recettore CB1 determina un effetto antidepressivo-simile nei modelli animali di depressione.

Noi abbiamo recentemente confermato che l'agonista CB1 HU210, somministrato alla dose di 0,1 mg/kg nel *forced swimming test* nel ratto, riduce il tempo di immobilità e incrementa il tempo di *swimming*, ed abbiamo dimostrato che aumenta notevolmente il tempo di latenza al primo episodio di immobilità<sup>60</sup>. HU210 inoltre è capace, come l'imipramina, di antagonizzare la sindrome reserpinica nel ratto<sup>61</sup>. Queste osservazioni suggeriscono

ulteriormente che tale composto possa essere realmente considerato un potenziale antidepressivo.

Abbiamo inoltre osservato, coerentemente con quanto riportato in letteratura sulla capacità della stimolazione CB1 di attivare la trasmissione dopaminergica, che l'effetto antidepressivo-simile dell'agonista CB1 è bloccato dall'antagonista dei recettori dopaminergici aloperidolo<sup>60</sup>.

McLaughlin et al.<sup>65</sup> hanno osservato che l'HU210 (1 e 2,5 µg), somministrato mediante infusione diretta nel giro dentato dell'ippocampo, mostra un effetto antidepressivo-simile nel *forced swimming test* nel ratto. Ciò indica che un'attivazione dei recettori CB1 nel giro dentato dell'ippocampo esercita un effetto antidepressivo simile<sup>65</sup>.

Hill e Gorzalka<sup>66</sup> hanno dimostrato che la stimolazione diretta e/o indiretta dell'attività del recettore CB1 esercita un effetto antidepressivo-simile nel *forced swimming test* nel ratto. Infatti il loro gruppo ha osservato che il trattamento con l'inibitore dell'uptake AM404, con l'agonista del recettore CB1 HU210 e con l'oleamide (che sembra essere un inibitore competitivo della FAAH)<sup>66</sup>, mostra un effetto antidepressivo-simile nel *forced swimming test* nel ratto, effetto simile a quello osservato in seguito alla somministrazione del classico antidepressivo desimipramina (DMI).

In accordo con questa ipotesi è stato osservato che l'URB597, un potente inibitore della FAAH, provoca una risposta antidepressiva-simile nel *tail suspension test* e nel *forced swimming test* nel ratto<sup>67</sup>.

La somministrazione di URB597 nel *forced swimming test* nel ratto induce un pattern comportamentale simile a quello osservato con la fluoxetina (riduzione del galleggiamento, aumento del nuoto, ma non interferisce sul climbing), ma diverso da quello osservato dopo la somministrazione di desimipramina (aumento del climbing, ma non del nuoto).

Gli effetti comportamentali provocati dal URB597 sembrano manifestarsi in seguito alla stimolazione del recettore CB1 per opera dell'anandamide. Infatti URB597 aumenta i livelli di anandamide nell'ippocampo, nella corteccia prefrontale e nel mesencefalo, ma non influisce su i livelli di 2-AG<sup>67</sup>.

Inoltre il trattamento con URB597 aumenta l'attività elettrica dei neuroni 5HT nel nucleo dorsale del rafe, un effetto che diventa particolarmente evidente dopo somministrazione ripetuta.

Somministrazioni ripetute con URB597 aumentano inoltre il rilascio di 5HT nell'ippocampo. D'altro canto, URB597 produce un lento aumento dell'attività noradrenergica dei neuroni del *locus coeruleus*, ma non influisce sul rilascio di noradrenalina<sup>67</sup>.

Queste osservazioni hanno portato gli autori a suggerire che l'azione simil-antidepressiva di URB597 potrebbe essere mediata dall'aumento della trasmissione serotonergica e noradrenergica.

Tuttavia questa interpretazione contrasta con le osservazioni comportamentali fatte nel *forced swimming test*, nel quale URB597 si comporta in modo simile alla fluoxetina, un SSRI.

La somministrazione cronica di URB597 svolge un effetto simil-antidepressivo anche nel modello del *cronic mild stress*, con un concomitante aumento dei livelli di anandamide nel mesencefalo, nel nucleo striato e nel talamo<sup>68</sup>.

Altri autori invece hanno osservato che URB597 non ha un effetto simil-antidepressivo nel *tail suspension test* e nel *forced swimming test* nel ratto. Allo stesso modo, non è stato mostrato alcun effetto simil-antidepressivo nei topi FAAH-KO<sup>69</sup>. Questa discrepanza potrebbe essere spiegata dalle diverse condizioni sperimentali usate. Infatti quando il gruppo di Lichtman ha eseguito esperimenti con alterate condizioni sperimentali, come un'alterata luce nell'ambiente ed un aumento del campione, essi hanno osservato un effetto simil-antidepressivo di URB597 e dei topi FAAH-KO<sup>69</sup> nel *tail suspension test* nel ratto.

Proprietà simil-antidepressive sono inoltre state osservate in seguito alla somministrazione di ACEA (arachidonil 2 cloroetilamide)<sup>70</sup>, un agonista selettivo del recettore CB1 capace di svolgere un effetto simil-antidepressivo nel *forced swimming test* del ratto e nel *heal twitch response to L5HTP*<sup>70</sup>.

Il trattamento cronico con l'agonista del recettore CB1 HU210 promuove la neurogenesi nell'ippocampo dei ratti adulti e ha un effetto simil-antidepressivo nel *forced swimming test*<sup>71</sup>.

Queste osservazioni suggeriscono che l'effetto antidepressivo-simile mostrato dagli agonisti dei recettori CB1 è correlato alla promozione della neurogenesi ippocampale.

È interessante notare che un simile effetto è stato riportato dopo la somministrazione cronica di differenti classi di antidepressivi<sup>36,37</sup>.

Recentemente è stato osservato che il potenziamento della trasmissione endocannabinoidea, mediata dall'inibizione della FAAH, è associato ad un aumento di serotonina, ad un incremento dell'attività dei neuroni noradrenergici, ad un aumento del rilascio di serotonina nell'ippocampo, e ad una promozione della neurogenesi; gli stessi effetti determinati da un trattamento a lungo termine con antidepressivi<sup>72</sup>.

Tutte queste osservazioni suggeriscono che l'attivazione del recettore CB1, mediata dalla somministrazione di agonisti o conseguente all'aumento dei livelli di endocannabinoidi disponibili a livello del recettore, possa avere un potenziale effetto antidepressivo.

Il sistema endocannabinoide nei disturbi dell'umore: studi clinici

Fino ad oggi gli unici studi clinici presenti in letteratura che abbiano utilizzato composti sintetici capaci di in-

fluenzare il sistema endocannabinoide sono quelli tesi a valutare l'efficacia del rimonabant nell'obesità<sup>73,74</sup>.

Il rationale sottostante questi studi si basa sulla osservazione che il blocco dei recettori CB1 è associato ad una riduzione delle proprietà di rinforzo di stimoli naturali e artificiali<sup>52,53</sup>.

Uno studio clinico condotto da Despres et al.<sup>73</sup> include la depressione tra gli effetti collaterali che risultano in una interruzione del trattamento. Questa osservazione ha portato ad ipotizzare che il blocco dei recettori CB1 potrebbe essere capace di indurre depressione negli uomini. Questa ipotesi oggi è molto più di una mera speculazione se consideriamo che la *Food and Drugs Administration (FDA)'s Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee* il 13 giugno del 2007<sup>62</sup>, dopo aver valutato numerosi studi e report post marketing, concluse per la non approvazione del Rimonabant per la terapia dell'obesità, soprattutto a causa delle loro preoccupazioni sulla capacità del farmaco di aumentare il rischio di depressione e "suicidality" (ideazione suicidaria, tentativi di suicidio, suicidi). Questo effetto sembra essere presente non solo nelle persone con una storia di depressione, ma anche in pazienti senza alcuna storia di depressione, dato che alcuni studi clinici non includono pazienti con storia di disturbi depressivi, con un episodio depressivo in atto o in terapia con farmaci antidepressivi.

In seguito l'*EMA's Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)* il 19 luglio 2007<sup>63</sup> decise di includere "la depressione maggiore in atto e/o il trattamento con farmaci antidepressivi in atto" tra le controindicazioni all'uso del Rimonabant e di imporre la sospensione del farmaco in caso di sviluppo di un episodio depressivo. Il 23 ottobre 2008 l'*EMA*<sup>64</sup> sospende il farmaco dal commercio a causa della sua capacità di provocare depressione.

La breve esperienza clinica del Rimonabant giustifica l'ipotesi che una ridotta attività del sistema endocannabinoide possa essere associata alla depressione e/o essere responsabile di alcuni dei suoi sintomi. Una storia per certi versi simile a quella della Reserpina: l'osservazione della sua capacità di provocare depressione e la contemporanea scoperta della sua proprietà di "svuotare" i neuroni delle monoamine, costituì e ancora oggi costituisce la base della ipotesi monoaminergica della depressione. Allo stesso modo, l'osservazione dell'effetto depressogeno del Rimonabant, unitamente alle numerose osservazioni sperimentali nell'animale che abbiamo sopra riassunto, ci inducono oggi ad ipotizzare un ruolo non secondario del sistema endocannabinoide nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore.

Sebbene non esistano studi clinici con l'uso di farmaci che potenziano la trasmissione del sistema endocannabinoide nella depressione, numerose osservazioni cliniche consentono di ipotizzare che la stimolazione dei re-

ettori CB1 dei cannabinoidi, così come osservato negli animali, possa avere proprietà antidepressive/stimolanti nell'uomo.

Nonostante la mancanza di trial clinici mirati<sup>75</sup>, non mancano infatti dati sull'effetto dei cannabinoidi sui disturbi dell'umore e, mentre alcuni report aneddotici descrivono sia effetti antidepressivi<sup>76</sup> sia antimaniacali<sup>77</sup> della cannabis, al contrario numerose osservazioni cliniche, accumulate soprattutto negli ultimi anni, dimostrano che la cannabis può indurre mania<sup>78 79</sup> e psicosi<sup>80</sup> e che l'abuso di sostanze peggiora il decorso dei disturbi dell'umore<sup>81</sup> ed aumenta il rischio di suicidio<sup>82</sup>.

È infatti noto da molto tempo che i cannabinoidi possono scatenare disturbi affettivi, attacchi di panico e vere e proprie psicosi. È altresì evidente che l'abuso di marijuana, così come delle altre droghe, è più frequente tra soggetti affetti da disturbo bipolare che nella popolazione generale<sup>83</sup>.

Già nel 1845 Moreau de Tours<sup>84</sup> scriveva: "Non c'è nessun fatto elementare o costitutivo della follia che non si trovi nelle modificazioni intellettuali prodotte dall'hashish, dalla più semplice eccitazione maniacale sino al più furioso delirio".

Diversi studi riportano un'alta incidenza di attacchi di panico nei soggetti abusatori di cannabis. H. Thomas, nel 1996<sup>85</sup>, riporta che in un campione di 1000 abusatori il 25% ha presentato un disturbo di panico.

Spesso il primo attacco di panico viene scatenato dal fumo di hashish, poi, probabilmente per un meccanismo di kindling, o forse per la natura stessa degli attacchi di panico, questi si ripetono anche se l'individuo non fa più uso di cannabinoidi<sup>86</sup>.

Frequenti sono anche gli scatenamenti di episodi maniacali. Uno studio su 3.536 pazienti provenienti da 14 stati europei riporta che il 12% dei pazienti che sono stati trattati per mania erano abusatori cronici di marijuana<sup>86</sup>. Anche altri studi hanno riportato alti tassi di abuso di marijuana, dal 15 al 65% tra i pazienti affetti da disturbo bipolare<sup>87</sup>.

Probabilmente è necessaria una predisposizione congenita ai disturbi dell'umore, ma certamente con l'uso della cannabis, iniziano spesso, tra i giovani, i cicli di una malattia maniaco-depressiva.

La cannabis può indurre sintomi psicotici in modo molto simile agli altri psicostimolanti. L'intossicazione acuta da cannabis causa una sindrome simile ad uno stato psicotico acuto con confusione, depersonalizzazione, deliri paranoici, allucinazioni, appiattimento affettivo, ansia ed agitazione<sup>87 88</sup>. Tuttavia questa sindrome acuta è transitoria, e perdura fino a che i principali composti psicoattivi della cannabis non vengono totalmente eliminati.

L'abuso cronico non è accompagnato da questi effetti: sembra infatti che gli abusatori cronici di cannabis sviluppino tolleranza a questi effetti dei cannabinoidi<sup>89</sup>,

mentre possono presentare letargia di grado lieve e depressione, talvolta accompagnata da ansia, paranoia, e perdita della memoria<sup>90</sup>.

In molti casi l'uso dei cannabinoidi costituisce una automedicazione: in effetti un prodromo della malattia maniaco-depressiva è costituito dall'ansia, che i pazienti imparano ad alleviare con l'uso di hashish. Questo spiegherebbe entrambe le ipotesi che correlano l'abuso di hashish con la malattia maniaco-depressiva: da una parte l'ansia che spinge i giovani ad un'automedicazione abusando di hashish è spesso un prodromo della malattia maniaco-depressiva e dall'altra parte l'abuso di cannabis in soggetti geneticamente predisposti e già sofferenti dei prodromi della malattia ha un effetto triggering sul disturbo.

È inoltre fuori di dubbio che l'uso dei cannabinoidi riduce l'effetto terapeutico dei trattamenti stabilizzanti dell'umore e rende impossibile la stabilizzazione del disturbo bipolare (A. Koukopoulos, 2009 personal communication).

È interessante notare che, Hungund et al.<sup>91</sup> hanno trovato una up-regulation dei recettori CB1 associata ad un concomitante aumento della trasduzione del segnale a livello del recettore CB1 nella corteccia prefrontale dei depressi suicidi, suggerendo un importante ruolo dell'attività degli endocannabinoidi nella patogenesi del suicidio. In accordo con queste evidenze, Vinod et al.<sup>92</sup> hanno rilevato elevati livelli di endocannabinoidi, dei recettori CB1 e una aumentata attività del sistema di traduzione del segnale CB1 mediato nella corteccia prefrontale dei suicidi alcolisti, aggiungendo ulteriori evidenze del coinvolgimento di una iperattività del sistema cannabinoide nel suicidio. Questa ipotesi è coerente con l'idea che il suicidio sia più frequente negli stati misti, o che comunque sia determinato dalla "componente maniacale" (agitazione psicomotoria, impulsività, ecc.) della depressione.

L'idea che il sistema endocannabinoide svolga un ruolo nella regolazione dell'affettività, ed in particolare, nella depressione viene supportata anche dall'osservazione che il consumo di cannabis ha un forte effetto sull'umore.

Studi epidemiologici su larga scala hanno dimostrato che frequenti abusatori di Cannabis mostrano meno riduzioni del tono dell'umore rispetto ai non abusatori<sup>93</sup>. Diversi case report riportano inoltre che la cannabis svolge un'azione antidepressiva su alcuni individui clinicamente depressi<sup>94</sup>.

La stimolazione del sistema endocannabinoide, come gli antidepressivi classici, aumenta la trasmissione serotoninergica, noradrenergica e dopaminergica, favorisce l'espressione di fattori neurotrofici e promuove la neurogenesi nell'ippocampo, e regola l'attività neuroendocrina dell'asse ipotalamo ipofisario in risposta allo stress<sup>95</sup>.

I recettori cannabinoidi e gli enzimi coinvolti nella sintesi e degradazione degli endocannabinoidi sono prevalen-

temente distribuiti attraverso strutture neuroanatomiche e circuiti implicati nella depressione, quali la corteccia prefrontale, l'ippocampo, l'amygdala, l'ipotalamo ed i sistemi monoaminergici del mesencefalo<sup>96</sup>.

Ancora pochi sono gli studi che hanno indagato lo stato di attività del sistema endocannabinoide nei pazienti con disturbi dell'umore, appare quindi prematuro avanzare delle ipotesi al riguardo.

Tuttavia, Hill et al.<sup>97</sup> hanno riscontrato che i livelli sierici di 2-AG sono ridotti in pazienti con depressione maggiore, una riduzione strettamente correlata con la durata dell'episodio depressivo. Mentre altri autori hanno osservato una riduzione sia dell'anandamide che del 2-AG in donne affette da depressione maggiore<sup>98</sup>.

Interessante anche l'osservazione che l'esposizione di questi pazienti a stress psicologico produce un iniziale aumento dei livelli di 2-AG e di Anandamide, seguito da una successiva persistente diminuzione<sup>98</sup>.

In accordo con queste evidenze, Koethe et al.<sup>99</sup> hanno osservato una riduzione della densità dei recettori CB1 nelle cellule gliali della materia grigia post-mortem dei pazienti sofferenti di depressione maggiore.

Ancora, recenti studi genetici hanno dimostrato che individui con un certo aplotipo per il recettore cannabinoide mostrano un'aumentata vulnerabilità allo sviluppo di depressione reattiva ad eventi di vita avversi ed hanno un aumentato rischio di resistenza ai farmaci antidepressivi<sup>100</sup>.

Tecniche di neuroimmagine hanno permesso di rilevare una significativa atrofia dell'ippocampo in pazienti depressi, ed è ormai noto che tutte le classi di antidepressivi aumentano l'espressione di fattori neurotrofici nell'ippocampo e la neurogenesi. Diverse evidenze sperimentali dimostrano che anche gli endocannabinoidi promuovono sia l'espressione di neurotrofine che la neurogenesi ippocampale. L'attivazione del recettore CB1 mediante agonisti esogeni può indurre l'espressione del BDNF e promuovere la neurogenesi ippocampale<sup>101-102</sup>. Al contrario il deficit di endocannabinoidi è associato con una compromissione della proliferazione cellulare, una ridotta neurogenesi e ridotti livelli di BDNF<sup>103-105</sup>.

Ancora non è noto se l'aumento degli endocannabinoidi sia sufficiente per contrastare la soppressione del BDNF e della neurogenesi nell'ippocampo, ma dati recenti mostrano che l'aumento della proliferazione cellulare richiede un incremento della trasmissione cannabinoide al livello ippocampale<sup>106</sup>.

Nel loro complesso questi studi, unitamente alle numerose evidenze sperimentali ottenute nell'animale di laboratorio, suggeriscono che un deficit della trasmissione del sistema endocannabinoide possa essere associato alla depressione e che farmaci che attivano questo sistema possano essere considerati potenziali antidepressivi, con un meccanismo d'azione comple-

tamente diverso dagli attuali (che in acuto agiscono aumentando la attività monoaminergica) e quindi potenziali alternative terapeutiche attive anche nei casi resistenti ai trattamenti tradizionali. Tuttavia, l'analisi nel loro complesso, sia delle osservazioni cliniche sia delle evidenze sperimentali, suggeriscono una nota di cautela: questi composti infatti, potrebbero avere, come già descritto per gli antidepressivi classici, la capacità di provocare mania e di destabilizzare il decorso dei disturbi dell'umore forse anche in maniera più potente degli attuali antidepressivi.

## Conclusioni

Un gran numero di evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono un ruolo importante del sistema endocannabinoide nei disturbi dell'umore.

La recente storia clinica del Rimonabant dimostra che il blocco dei recettori CB1 dei cannabinoidi può provocare depressione nell'uomo.

Al contrario gli studi sui modelli animali di depressione suggeriscono che la stimolazione diretta o indiretta di questi recettori può avere un effetto antidepressivo e che quindi farmaci che attivano il sistema endocannabinoide possono essere considerati dei potenziali antidepressivi.

Questa ipotesi è coerente con quanto si osserva in clinica nei soggetti che fanno uso di cannabis. Infatti, così come gli antidepressivi tradizionali, la cannabis può provocare una insorgenza precoce del disturbo bipolare, può peggiorarne la prognosi rendendo il decorso di questa malattia resistente ai trattamenti stabilizzanti.

Le osservazioni cliniche e quelle sperimentali sugli animali di laboratorio che abbiamo sopra preso in rassegna, ci inducono ad ipotizzare che farmaci che direttamente o indirettamente attivano il recettore CB1 possano avere un effetto antidepressivo, forse anche superiore agli antidepressivi classici. Ma allo stesso tempo è da tenere in attenta considerazione il fatto che possano essere più potenti degli antidepressivi standard anche nell'indurre mania e quindi destabilizzare il decorso dei disturbi bipolari.

## Ringraziamenti

Questo studio è stato finanziato da MIUR-Italia-Prin 2007.

Gli autori ringraziano il dott. Athanasios Koukopoulos per i suoi preziosi suggerimenti, soprattutto nella stesura della parte psichiatrica dell'articolo.

## Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Association 2000.

- 2 Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, et al. *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments*. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980;13:156-67.
- 3 Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. *Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients*. *J Affect Disord* 2003;73:75-85.
- 4 Baldessarini RJ. *Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Anxiety Disorders*. In: Griffith Hardman J, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Tenth edition. New York: McGraw-Hill 2001, pp. 447-520.
- 5 Serra G. *The use of memantine as antimanic and mood stabilizer for the treatment of bipolar mood disorders resistant to conventional treatment*. *European Patent Bulletin*, 33, 18-08-2010.
- 6 Koukopoulos A, Reginaldi D, Serra G, et al. *Antimanic and mood stabilizing effect of memantine as augmenting agent in treatment resistant bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2010;12:348-9.
- 7 Devane WA, Dysarz FA, Johnson M, et al. *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain*. *Mol Pharmacol* 1988;34:605-613.
- 8 Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. *International Union of Pharmacology XXVII Classification of Cannabinoid Receptors*. *Pharmacol Rev* 2002;54:161-202.
- 9 Herkenham M, Lynn AB, Johnson R, et al. *Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study*. *J Neurosci* 1991;33:263-583.
- 10 Piomelli D. *The molecular logic of endocannabinoid signaling*. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:873-84.
- 11 Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, et al. *Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain*. *Brain Res*. 2006;1071:10-23.
- 12 Onaivi ES, Ishiguro H, Sejal P, et al. *Methods to study the behavioural effects and expression of CB2 cannabinoid receptor and its gene transcripts in the in the chronic mild stress model of depression*. *Methods Mol Med* 2006;123:291-8.
- 13 Devane WA, Dysarz FA, Johnson M, et al. *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain*. *Mol Pharmacol* 1988;34:605-13.
- 14 Howlett AC, Bidaut-Russel M, Devane WA, et al. *The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioural characterization*. *Trends Neurosci* 1990;13:420-3.
- 15 Demuth DG, Molleman A. *Cannabinoid signalling*. *Life Sci* 2006;78:549-63.
- 16 Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptors*. *Science* 1992;258:1946-9.
- 17 Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. *Identification of an endogenous 2-Monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors*. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83-90.
- 18 Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. *2-Arachidonoylglycerol, a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain*. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:89-97.
- 19 Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. *A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation*. *Nature* 1997;388:773-8.
- 20 Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, et al. *Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides*. *Nature* 1996;384:83-7.
- 21 Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, et al. *Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10819-24.
- 22 Rodriguez De Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, et al. *The endocannabinoid system: physiology and pharmacology*. *Alcohol Alcohol* 2005;40:2-14.
- 23 Fattore L, Deiana S, Spano SM, et al. *Endocannabinoid system and opioid addiction: behavioural aspects*. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:343-59.
- 24 Viveros MP, Marco EM, File SE. *Endocannabinoid system and stress and anxiety responses*. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:331-42.
- 25 Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. *Am J Psychiatry* 1965;122:509-22.
- 26 Baldessarini RJ. *Drug therapy of depression and anxiety disorders*. In: Laurence LB, John SL, Keith LP, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill 2006, pp. 429-59.
- 27 Delgado PI. *Depression: The case for a monoamine deficiency*. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 6):7-11.
- 28 Heninger GR, Delgado PI, Charney DS. *The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans*. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:2-11.
- 29 Garver DL, Davis JM. *Biogenic amine hypothesis of affective disorders*. *Life Sci* 1979;24:383-94.
- 30 Sugrue MF. *Chronic antidepressant therapy and associated changes in central monoaminergic receptor functioning*. *Pharmacol Ther* 1983;21:1-33.
- 31 D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, et al. *The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs*. *Eur J Pharmacol* 2000;405:365-73.
- 32 Nestler EJ, Carlezon W. *The mesolimbic dopamine reward circuit in depression*. *Biol Psychiatry* 2006;59:1151-9.
- 33 Macqueen GM, Campbell S, Mcewen BS, et al. *Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1387-92.
- 34 Videbech P, Ravnkilde B. *Hippocampal volume and depression. A meta-analysis of MRI studies*. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
- 35 Sheline YI, Gado Mokhtar H, Kroemer HC. *Untreated de-*

- pression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-8.
- 36 Malberg JE. *Implication of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action.* *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:196-205.
- 37 Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants.* *Science* 2003;8:301:805-9.
- 38 Warner-Schmidt JL, Duman RS. *Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment.* *Hippocampus* 2006;16:239-49.
- 39 Russo-Neustadt AA, Chen MJ. *Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity.* *Curr Pharm Des* 2005;11:1495-510.
- 40 D'sa C, Eisch AJ, Bolger GB, et al. *Differential expression and regulation of the cAMP selective phosphodiesterase type 4a splice variants in rat brain by chronic antidepressant administration.* *Eur J Neurosci* 2005;22:1463-75.
- 41 Blendy JA. *The role of CREB in depression and antidepressant treatment.* *Biol Psychiatry* 2006;59:1144-50.
- 42 Duman RS, Heninger GR, Nestler J. *A molecular and cellular theory of depression.* *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597-606.
- 43 Young T, Bakish D, Beaulieu S. *The neurobiology of treatment response to antidepressants and mood stabilizing medications.* *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:260-5.
- 44 Holboer F. *The corticosteroid hypothesis of depression.* *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477-501.
- 45 Tichomirova MA, Keck ME, Schneider HJ, et al. *Endocrine disturbances in depression.* *J Endocrinol Invest* 2005;28:89-99.
- 46 Sapolsky RM. *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders.* *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-35.
- 47 Wong EY, Hrbert J. *Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus.* *Neuroscience* 2006;137:83-92.
- 48 Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R, et al. *Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions.* *J Neurosci* 2005;25:6243-50.
- 49 Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, et al.: *Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorders.* *Acta Psychiatr Scand* 2007;434(Suppl):41-9.
- 50 Cousins DA, Butts K, Young AH. *The role of dopamine in bipolar disorder.* *Bipolar Disord* 2009;11:787-806.
- 51 Martin M, Ledent C, Parmentier M, et al. *Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour.* *Psychopharmacology* 2002;159:379-87.
- 52 Carai MA, Colombo G, Maccioni P, et al. *Efficacy of Rimonabant and other cannabinoid CB1 receptor antagonists in reducing food intake and body weight: preclinical and clinical data.* *CNS Drug Rev* 2006;12:91-9.
- 53 Hill MN, Carrier EJ, McLaughlin RJ, et al. *Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment.* *J Neurochem* 2008;106:2322-36.
- 54 Rodriguez-Gaztelumendi A, Rojo ML, Pazos A, et al. *Altered CB1 receptor-signaling in prefrontal cortex from an animal model of depression reversed by chronic fluoxetine.* *J Neurochem* 2009;108:1423-33.
- 55 Hill MN, Gorzalka BB. *Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test.* *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:593-9.
- 56 Shearman LP, Rosko KM, Fleischer R, et al. *Antidepressant-like and anorexic effects of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM251 in mice.* *Behav Pharmacol* 2003;14:573-82.
- 57 Tzavara ET, Davis RJ, Perry RW, et al. *The CB1 receptor antagonist SR141716 selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions.* *Br J Pharmacol* 2003;138:544-53.
- 58 Griebel G, Stemmelin J, Scatton B. *Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist Rimonabant in models of emotional reactivity in rodents.* *Biol Psychiatry* 2005;57:261-7.
- 59 Jin K, Xie L, Kim SH, et al. *Defective adult neurogenesis in CB1 cannabinoid receptor Knockout mice.* *Mol Pharmacol* 2004;66:204-8.
- 60 Bogliolo V, Garzia A, Serra G, et al. *Effetto antidepressivo-simile del rimonabant nel FST: un falso positivo.* XVII Congresso Nazionale SINF Cagliari 22-25 Sett. 2010.
- 61 Garzia A, Bogliolo V, Loi F, et al. *L'agonista del recettore CB1, HU-210, ma non l'antagonista rimonabant, antagonizza la sindrome reserpina nel ratto.* XVII Congresso Nazionale SINF Cagliari 22-25 Sett. 2010.
- 62 Food and Drug Administration (FDA)'s Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee: June 13, 2007.
- 63 European Medicines Agency (EMA)'s Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP): July 19, 2007.
- 64 EMA: Suspended.
- 65 McLaughlin Rj, Hill MN, Morrish AC, et al. *Local enhancement of cannabinoid CB1 receptor signalling in the dorsal hippocampus elicits an antidepressant-like effect.* *Behav Pharmacol* 2007;18:431-8.
- 66 Hill MN, Gorzalka BB. *Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test.* *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:593-9.
- 67 Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, et al. *Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18620-5.
- 68 Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, et al. *Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress.* *Biol Psychiatry* 2007;62:1103-10.

- 69 Naidu PS, Varvel SA, Ahn K, et al. *Evaluation of fatty acid amide hydrolase inhibition in murine models of emotionality*. *Psychopharmacology* 2007;192:65-70.
- 70 Rutkowska M, Jachimczuk O. *Antidepressant-like properties of ACEA(Arachidonyl-2-Chloroethylamide), the selective agonist of CB1 receptors*. *Acta Pol Pharm* 2004;61:165-7.
- 71 Jiang W, Zhang Y, Xiao L, et al. *Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic and antidepressant-like effects*. *J Clin Invest* 2005;115:3104-16.
- 72 Bambico FR, Duranti A, Tontini A, et al. *Endocannabinoids in the treatment of mood disorders: evidence from animal models*. *Curr Pharm Des* 2009;15:1623-46.
- 73 Despres JP, Goy A, Sjostrom L. *Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: effects of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia*. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
- 74 Gelfand EV, Cannon CP. *Rimonabant: a cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors*. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1919-26.
- 75 Ashton CH, Moore P, Gallanher P, et al. *Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential*. *J Psychopharmacol* 2005;19:293-300.
- 76 Gruber AJ, Pope HG, Brown ME. *Do patients use marijuana as man antidepressant?* *Depression* 1996;4:77-80.
- 77 Grinspoon L, Balkar JB. *The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research*. *J Psychoactive Drugs* 1998;30:171-7.
- 78 Henquet C, Krabbendam L, Degraaf R, et al. *Cannabis use and expression of mania in the general population*. *J Affect Disord* 2006;95:103-10.
- 79 Nunez Dominguez LA. *Cannabis use and bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2006;5:60-62.
- 80 Johns A. *The psychiatric effects of cannabis*. *Br J Psychiatry* 2001;178:116-22.
- 81 Cassidy F, Ahearn EP, Carrol BJ. *Substance abuse in bipolar disorders*. *Bipolar Disord* 2001;3:181-8.
- 82 Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, et al. *Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders*. *Bipolar Disord* 2003;3:58-61.
- 83 Leweke FM, Koethe D. *Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction*. *Addict Biol* 2008;13:264-75.
- 84 Moreau de Tours J. *Du Hashish et de la alienation mentale. Etudes Psychologiques*. Paris: Librairie de Fortin, Masson 1845.
- 85 Thomas HA. *Community survey of adverse effects of cannabis use*. *Drug Alcohol Depend* 1996 ;42:201-7.
- 86 Tohen M, Vieta E, Gonzalez-Pinto A, et al., for the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Advisory Board. *Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania*. *J Clin Psychiatry* 2010;71:255-61.
- 87 D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. *The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis*. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558-72.
- 88 Favrat B, Ménétrey A, Augsburger M, et al. *Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis*. *BMC Psychiatry* 2005;5:17.
- 89 D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, et al. *Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis*. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2505-16.
- 90 Goodwin FK, Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press 2009.
- 91 Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, et al. *Up-regulation of CB1 receptors and agonist-stimulated (35s)GTPγs binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims*. *Mol Psychiatry* 2004;9:184-90.
- 92 Vinod KI, Arango V, Xie S, et al. *Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptormediated G-protein signalling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims*. *Biol Psychiatry* 2005;57:480-6.
- 93 Denson TF, Earleywine M. *Decreased depression in marijuana users*. *Addict Behav* 2006;31:738-42.
- 94 Gruber AJ, Pope HG Jr, Brown ME. *Do patients use marijuana as an antidepressant?* *Depression* 1996;4:77-80.
- 95 Hill MN, Hillard CJ, Bambico FR, et al. *The Therapeutic Potential of the Endocannabinoid System for the Development of a Novel Class of Antidepressants*. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:484-93.
- 96 Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, et al. *Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study*. *J Neurosci* 1991;11:563-83.
- 97 Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, et al. *Dynamic regulation of serum endocannabinoid content in affective disease and following social stress in humans*. (Abstract) 16th Annual Symposium On The Endocannabinoids Tihany, Hungary June 24-28, 2006.
- 98 Miller GE, Hill MN, Ho WS, et al. *Bidirectional alterations in serum endocannabinoids in minor and major depression*. Program No 107.3 (Abstract) Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society For Neuroscience 2005.
- 99 Koethe D, Lienos IC, Dulay JR, et al. *Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression*. *J Neural Transm* 2007;114:1055-68.
- 100 Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, et al. *Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:751-9.
- 101 Derkinderen P, Valjent E, Toutant M, et al. *Regulation of extracellular signalregulated kinase by cannabinoids in hippocampus*. *J Neurosci* 2003;23:2371-82.
- 102 Jiang, W. et al. *Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects*. *J Clin Invest* 2005;115:3104-16.

- <sup>103</sup> Aso E, Ozaita A, Valdzán EM, et al. *BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice.* J Neurochem 2008;105:565-72.
- <sup>104</sup> Aguado T, Monory K, Palazuelos J, et al. *The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation.* FASEB J 2005;19:1704-6.
- <sup>105</sup> Jin K, Xie L, Kim SH, et al. *Defective adult neurogenesis in CB1 cannabinoid receptor knockout mice.* Mol Pharmacol 2004;66:204-8.
- <sup>106</sup> Hill MN, Titterness AK, Morrish AC, et al. *Endogenous Cannabinoid Signaling Is Required for Voluntary Exercise-induced Enhancement of Progenitor Cell Proliferation in the Hippocampus.* Hippocampus 2010;20:513-23.