

Stress, cortisolo, plasticità neuronale e patologia depressiva

Stress, cortisol, neuronal plasticity, and depressive disorder

G. Biggio¹, M.C. Mostallino²

¹ Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università di Cagliari; ² Istituto di Neuroscienze, CNR, sede di Cagliari

Summary

Cortisol, a hormone secreted by the adrenal cortex through a physiological circadian rhythm, modulates during the day the plastic adaptation of neurons to environmental stimuli. In contrast, high and persistent levels of cortisol during the diurnal time, evening and night lead to a reduction of neuronal plasticity and inability of neurons to express and consolidate the synapses with negative alterations of the emotional, affective and cognitive functions. This condition, in severe forms of depression, is often associated with a significant reduction in the volume

of brain areas (prefrontal cortex, hippocampus, amygdala) involved in the modulation of the above functions. Agomelatine, by a selective activation of melatonin receptors MT1 and MT2, normalizes abnormal cortisol circadian rhythm, enhances neuronal plasticity and cognitive function. The deficit at the cognitive level is further reduced by the blockade by agomelatine of 5HT2C receptors. This mechanism increases the release of dopamine and norepinephrine in the frontal cortex and facilitates the "Working Memory" and "Decision Making".

Key words

Agomelatine • Circadian rhythm • Cortisol • Depression

Introduzione

I disturbi del tono dell'umore sono al giorno d'oggi una delle patologie mentali più diffuse e rappresentano uno dei più seri problemi sanitari sia dei paesi a elevato sviluppo industriale che nei paesi emergenti ¹.

L'impatto negativo che questa patologia induce sulla qualità della vita del soggetto che ne soffre si traduce spesso in un elevato grado di inabilità sociale e lavorativa con notevoli costi sia a carico del sistema sanitario nazionale che dello stesso bilancio familiare. Inoltre, è fondamentale ricordare che la patologia depressiva se non è trattata in modo tempestivo, efficace e per un periodo sufficientemente lungo può dare luogo a fenomeni di resistenza associati a frequenti e gravi episodi recidivanti che permangono nel tempo e possono innalzare drammaticamente il rischio di suicidio ².

Lo straordinario avanzamento delle conoscenze neurobiologiche raggiunto nell'ultimo decennio sia a livello sperimentale che clinico ha permesso di dimostrare che la patologia depressiva è associata a significative modificazioni della plasticità neuronale, cioè di quella straordinaria capacità dei neuroni di modificare in tempi rapidi o a lungo termine sia la loro funzione che la loro morfologia in seguito a stimoli ambientali, endocrini, farmacologici o a insulti patologici e quindi garantire il mantenimen-

to della funzione neuronale. Questi studi hanno inoltre evidenziato in modo inequivocabile che in alcune aree (ippocampo, corteccia del cingolo, ecc.) del cervello dei depressi non trattati tempestivamente con la terapia farmacologica o resistenti alla stessa, i neuroni vanno incontro a una perdita di trofismo con conseguente ridotta plasticità neuronale, cioè incapacità a sapersi adattare in tempi più o meno rapidi agli stimoli stressanti, meccanismo che si traduce in un deficit funzionale che i farmaci attualmente in uso non sempre sono in grado di revertire efficacemente ³. In particolare, ciò succede frequentemente quando la terapia viene instaurata in ritardo e/o per un periodo troppo breve e quindi insufficiente a permettere il completo recupero funzionale del neurone ⁴. Infatti, mentre la sintomatologia migliora notevolmente già dopo pochi mesi di trattamento, il totale recupero funzionale dei neuroni richiede molto più tempo e spesso necessita di una farmacoterapia prolungata per molti anni, possibilmente associata a un efficace supporto psicosociale ^{4,5}. Per capire bene quali danni alle funzioni cerebrali possono derivare dalla perdita della plasticità neuronale è necessario richiamare l'attenzione della psichiatria sul fatto che la capacità di adattamento rapido e a lungo termine sviluppata dai nostri neuroni in risposta agli stimoli ambientali ha permesso loro di acquisire, durante l'evoluzio-

Correspondence

Giovanni Biggio, Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, sezione di Neuroscienze, Università di Cagliari, Cittadella universitaria, S.S. 554; km 4.500, 09042 Monserrato, Italia • Tel +39 070 6754131 • E-mail: biggio@unica.it

ne, proprietà funzionali sempre più sofisticate, fino a sviluppare e garantire funzioni superiori quali quelle capaci di controllare la sfera affettiva, emozionale, cognitiva etc. In questo contesto, è estremamente affascinante poter oggi valutare con le tecniche di "Brain Imaging" quanto la struttura e funzione neuronale venga continuamente modificata dalle interazioni sociali, incluse quelle del network informatico e capire quanto la vita sociale abbia svolto un ruolo cruciale nello sviluppo del cervello⁶⁻¹⁰. Queste scoperte insieme all'evidenza che la funzione dei geni può essere modificata in tempo reale attraverso "Meccanismi Epigenetici", processi di metilazione e/o acetilazione a livello delle proteine istoniche e/o del DNA, hanno portato nell'ultimo decennio a una vera e propria rivoluzione nei concetti basilari che associano l'attività neuronale all'espressione del fenotipo normale e patologico^{11 12}.

Cortisolo, ritmo circadiano, plasticità neuronale

Il cortisolo, molecola comunemente nota come "Ormone dello Stress" modula molteplici funzioni vitali sia a livello periferico (metabolismo, secrezione ormonale, funzione cardiaca e immunitaria, etc) che a livello cerebrale (plasticità neuronale)¹³.

In particolare, le ricerche neurobiologiche dell'ultimo decennio hanno dimostrato in modo sufficientemente dettagliato che il cortisolo ha un ruolo cruciale nel modulare la funzione neuronale attraverso modificazioni della plasticità delle cellule nervose^{13 14}.

L'aspetto più affascinante di questi studi è dato dall'evidenza che, avendo il cortisolo un ben preciso ritmo circadiano (livelli plasmatici e cerebrali elevati al mattino e drastica riduzione alla sera/notte), la plasticità neuronale si modifica in funzione delle oscillazioni circadiane di questo ormone. In particolare, queste modificazioni si ottengono soprattutto a carico delle sinapsi eccitatorie glutamatergiche localizzate a livello delle aree cerebrali quali corteccia frontale, ippocampo, amigdala, note per avere un ruolo cruciale nel controllo della sfera emozionale, affettiva e cognitiva¹⁴. Pertanto, in funzione dell'incremento dei livelli cerebrali e della sua durata nel tempo, il cortisolo è in grado di esercitare, in modo determinante, un'azione positiva o negativa sulla funzione e plasticità neuronale.

A tale proposito è utile ricordare che il cortisolo controlla la plasticità neuronale attraverso due principali meccanismi altamente selettivi, a) azione non genomica attraverso l'attivazione di specifici recettori di membrana in gran parte localizzati a livello delle terminazioni glutamatergiche; b) azione genomica grazie a meccanismi specifici che modulano la trascrizione genica (Fig. 1)^{13 14}.

In un soggetto non patologico gli elevati livelli di cortisolo plasmatico e cerebrale al mattino suggeriscono un

ruolo cruciale di questo ormone nel controllo fisiologico del ritmo sonno-veglia e una specifica azione sulla plasticità neuronale al fine di preparare il nostro cervello alle migliori prestazioni subito dopo il risveglio^{15 16}. Al contrario, la drammatica riduzione della secrezione di cortisolo durante le ore serali e notturne e la conseguente efficace riduzione dell'attivazione delle sinapsi eccitatorie, facilitano l'azione positiva della melatonina, ormone rilasciato nella tarda serata, nell'innescare i meccanismi molecolari (sintesi di fattori trofici, neurogenesi, ulteriore riduzione della funzione delle sinapsi glutamatergiche), al fine di favorire l'induzione di un sonno realmente ristoratore tale da permettere ai neuroni di ripristinare un sufficiente trofismo neuronale e le riserve energetiche esaurite durante le ore di veglia così da poter consolidare i ricordi degli eventi vissuti il giorno precedente e garantire al risveglio, il giorno seguente, la migliore prestazione sia a livello cognitivo che motivazionale, emozionale e affettivo (Fig. 2 A, B)¹³⁻¹⁶.

In condizioni fisiologiche, uno stimolo stressante acuto è il responsabile di una cascata ormonale, in differenti aree cerebrali tra le quali la corteccia prefrontale e il sistema limbico, attraverso la liberazione di *corticotropin releasing factor* (CRF), ormone che stimola la ghiandola ipofisaria a liberare ACTH determinando il successivo rilascio di cortisolo dalle ghiandole surrenali. La liberazione del cortisolo in condizioni adeguate e in un range di concentrazioni fisiologiche risulta benefica e protettiva per l'individuo che deve affrontare una situazione ambientale di allerta e pericolo. Al contrario, quando i livelli di cortisolo sono troppo elevati e permangono nel tempo, questa condizione può rappresentare un serio rischio sia per l'instaurarsi di malattie metaboliche, cardiocircolatorie, immunitarie, etc. che di malattie mentali. Infatti, nella suddetta condizione, il cervello diventa un bersaglio a elevata sensibilità e maggiore vulnerabilità alla patologia psichiatrica così come alla possibilità di neurodegenerazione in aree cerebrali come l'ippocampo con conseguenti alterazioni della sfera cognitiva, emozionale e affettiva.

Stress, cortisolo e patologia depressiva

L'esposizione a uno stress intenso e cronico attiva in modo eccessivo, anche grazie a un ridotto funzionamento del meccanismo a feedback negativo, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determinando un'elevata liberazione di ACTH e di cortisolo tale da indurre alterazioni funzionali significative nel sistema endocrino e cerebrale, fenomeno spesso associato a un incremento della vulnerabilità a sviluppare patologie mentali come la depressione. Molti di questi studi suggeriscono una solida correlazione funzionale tra la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e la labilità che i neuroni sviluppano in seguito

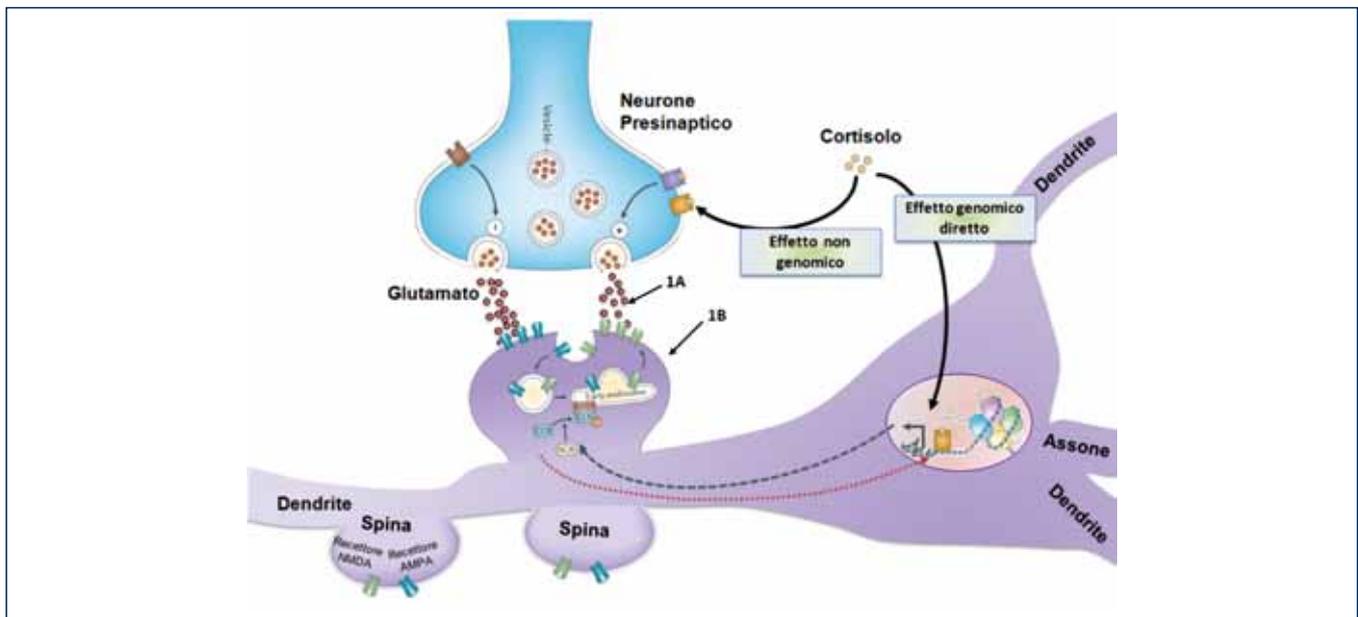


FIGURA 1.

Gli elevati livelli di cortisolo al mattino facilitano attraverso un'azione non genomica il "release" di glutammato a livello presinaptico (1A) e la conseguente formazione di spine dendritiche (1B) nel neurone monoaminergico postsinaptico. Questo processo si completa grazie a una diretta azione genomica a livello postsinaptico che permette di consolidare la formazione delle spine dendritiche e la funzione sinaptica. Attraverso questo meccanismo il cortisolo facilita la prestazione mentale (allerta, apprendimento, ecc.) al risveglio al mattino. *High brain levels of cortisol in the early morning increases, through a non-genomic action, the "release" of glutamate (1A) and facilitates the formation of dendritic spines (1B) in monoaminergic neuron. This process is associated to a genomic action that consolidates the expression of dendritic spines and synaptic function. Through this mechanism, cortisol facilitates mental function (arousal, learning, etc.) at awakening in the early morning.*

alla perdita di trofismo associata agli elevati livelli di cortisolo. Infatti, nella condizione di *stress cronico* le elevate concentrazioni di cortisolo sono associate a un eccessivo rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori, meccanismo che si traduce in selettive modificazioni epigenetiche in differenti popolazioni neuronali tali da facilitare una significativa perdita di trofismo neuronale e inibizione del fenomeno di neurogenesi aumentando così il rischio di patologia mentale¹⁷. Questa conclusione è fortemente sostenuta dalla sperimentazione clinica compiuta nell'ultimo decennio attraverso la tecnica del "Brain Imaging". Questi studi hanno permesso di evidenziare in modo inequivocabile che la depressione, patologia cronica, ricorrente e progressiva è spesso associata a specifiche alterazioni strutturali a livello di aree cerebrali quali corteccia prefrontale, corteccia del cingolo, ippocampo, amigdala, ecc., importanti nel controllo delle condizioni emozionali, affettive e cognitive. Queste evidenze ottenute con "Brain Imaging" supportano il concetto di quanto sia cruciale, per evitare la perdita di trofismo neuronale, riuscire a normalizzare i livelli cerebrali di cortisolo, fenomeno che risulta di grande importanza per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia e quindi l'efficacia del trattamento. Quanto affermato permette di capire quanto sia

determinante nella patologia depressiva un trattamento con i farmaci antidepressivi tempestivo e adeguato (dosaggio appropriato e protratto nel tempo) al fine di evitare che l'inizio ritardato o una precoce interruzione possa significativamente ridurre l'efficacia del trattamento attraverso l'azione negativa esercitata dal cortisolo sulla funzione e trofismo neuronale^{17 18}.

La ricerca clinica ha infatti permesso di evidenziare come l'elevato numero di recidive manifestate da soggetti depressi, nei sei mesi successivi a un trattamento farmacologico breve, non superiore a sei mesi, sia associato a una significativa alterazione strutturale dell'ippocampo e di alcune aree della corteccia cerebrale, rispetto ai valori presenti negli stessi pazienti all'inizio della terapia. Questi risultati hanno inconfutabilmente dimostrato che la patologia depressiva se non trattata in modo adeguato è in grado di indurre a livello neuronale selettive alterazioni strutturali riducendo o abolendo le proprietà plastiche del neurone, cioè privando le cellule nervose della loro capacità di adattamento e risposta funzionale agli input ambientali^{18 19}.

Questa conclusione, come precedentemente sottolineato, è fortemente sostenuta dall'evidenza sperimentale e clinica che uno stress cronico, in funzione della sua tipologia,

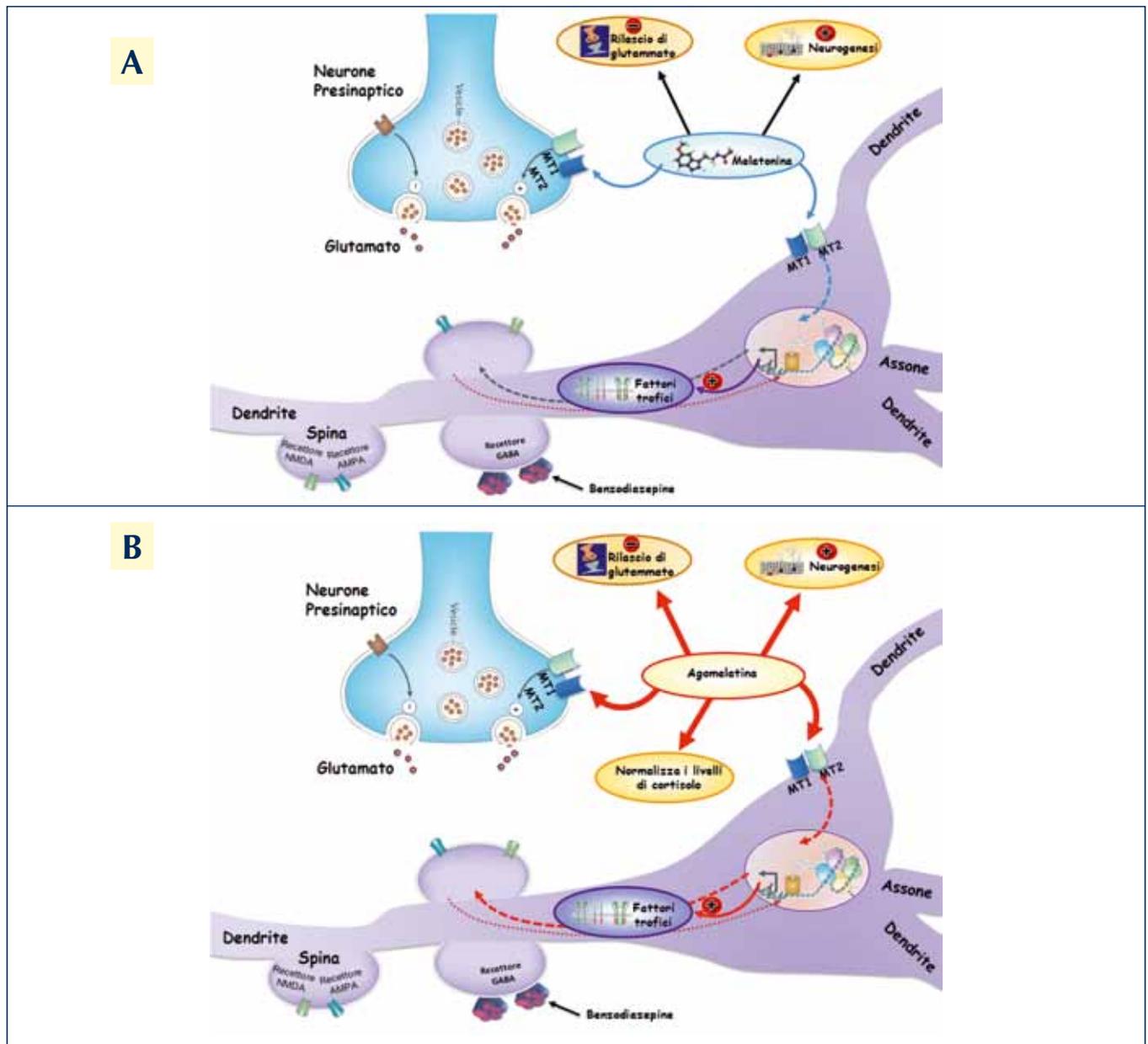


FIGURA 2 A, B.

A. La marcata riduzione dei livelli plasmatici e cerebrali di cortisolo alla sera determina una parallela marcata riduzione dell'attivazione delle sinapsi glutammato/monoamine (ridotto release di glutammato e dell'espressione delle spine dendritiche). Questo fenomeno, fisiologico favorisce l'azione della melatonina, secreta alla sera che diventa capace di spegnere definitivamente le sinapsi eccitatorie e attivare, nei neuroni monoaminergici, l'espressione di fattori trofici quali BDNF. Questo meccanismo diventa cruciale per permettere ai neuroni in condizioni fisiologiche di consolidare i ricordi degli eventi vissuti il giorno precedente e ripristinare la base energetica al fine di poter garantire la migliore prestazione mentale al risveglio. B. L'agomelatina, attivando con maggiore efficacia della melatonina i recettori MT1 e MT2 esercita sui meccanismi sopradescritti un effetto farmacologico decisamente più marcato capace di normalizzare e/o revertire nel paziente depresso la riduzione della plasticità neuronale indotta da elevati livelli di cortisolo conseguenti ad uno stress elevato e duraturo. A. *The marked reduction of cortisol plasma and brain levels at the evening causes a great reduction in the function of glutamate/monoamine synapses (decreased release of glutamate and reduced expression of dendritic spines). This physiological phenomenon facilitates the capability of melatonin, during the night, in turning off the excitatory synapses and in increasing the expression of trophic factors such as BDNF. In physiological conditions this mechanism is crucial to allow the neurons to consolidate the memory of events experienced during the day and to restore the energy to ensure the best mental performance in the morning.* B. *Agomelatine, activating with greater efficacy than melatonin the MT1 and MT2 receptors, elicits a pharmacological effect able to normalize and / or reduce, in depressed patients, the decrease in neuronal plasticity induced by high levels of cortisol during a long term stressful condition.*

intensità e durata e una non ancora ben identificata vulnerabilità genetica, determina una secrezione sovramassimale di cortisolo, fenomeno associato alle specifiche e complesse e spesso irreversibili modificazioni strutturali sopra descritte frequentemente associate alla resistenza alla terapia.

Agomelatina, ritmo circadiano e plasticità neuronale

L'agomelatina, è un farmaco di sintesi che attivando in modo selettivo i recettori MT1 e MT2 della melatonina, a livello del nucleo soprachiasmatico, riesce a modularne la funzione e quindi normalizzare i più importanti ritmi circadiani inclusi il ritmo sonno-veglia e la secrezione di cortisolo che risultano spesso alterati nel corso della patologia depressiva. La peculiare normalizzazione dei succitati ritmi circadiani da parte dell'agomelatina, si traduce in una più fisiologica modulazione della neurogenesi e della sintesi di fattori trofici, cioè dei due più importanti processi molecolari che la ricerca neurobiologica dell'ultimo decennio ha suggerito avere un ruolo importante nel regolare la capacità di adattamento cognitivo, affettivo ed emozionale del cervello umano²⁰⁻²¹. In particolare, attraverso l'attivazione dei recettori MT1 e MT2 l'agomelatina, modulando positivamente l'azione del cortisolo a livello centrale, può attraverso un'azione più selettiva normalizzare il sistema crono biologico²². Pertanto, a differenza degli altri antidepressivi l'agomelatina normalizza i meccanismi di plasticità neuronale attraverso un'azione più specifica sul ritmo circadiano del cortisolo fenomeno che a livello sperimentale si traduce in un miglioramento dei processi di apprendimento e memoria recente, due funzioni spesso ridotte nel depresso grave. Questo risultato ha permesso di consolidare l'evidenza che il potenziamento del trofismo neuronale e la stimolazione del processo di neurogenesi sono due eventi fondamentali nel mediare l'azione terapeutica degli antidepressivi soprattutto a livello delle aree di regolazione cognitiva e affettiva. Inoltre differentemente dagli altri antidepressivi e dalla stessa melatonina, l'agomelatina utilizza un secondo importante meccanismo per migliorare la performance cognitiva²⁰⁻²³⁻²⁴. Infatti, attraverso il blocco dei recettori 5HT_{2c}, localizzati a livello presinaptico, potenzia il release di noradrenalina e dopamina nella corteccia prefrontale. Questo meccanismo innovativo per un farmaco antidepressivo si traduce in una più fisiologica attivazione dei processi di "Working Memory" e "Decision Making" (Fig. 3)²⁰⁻²²⁻²⁵.

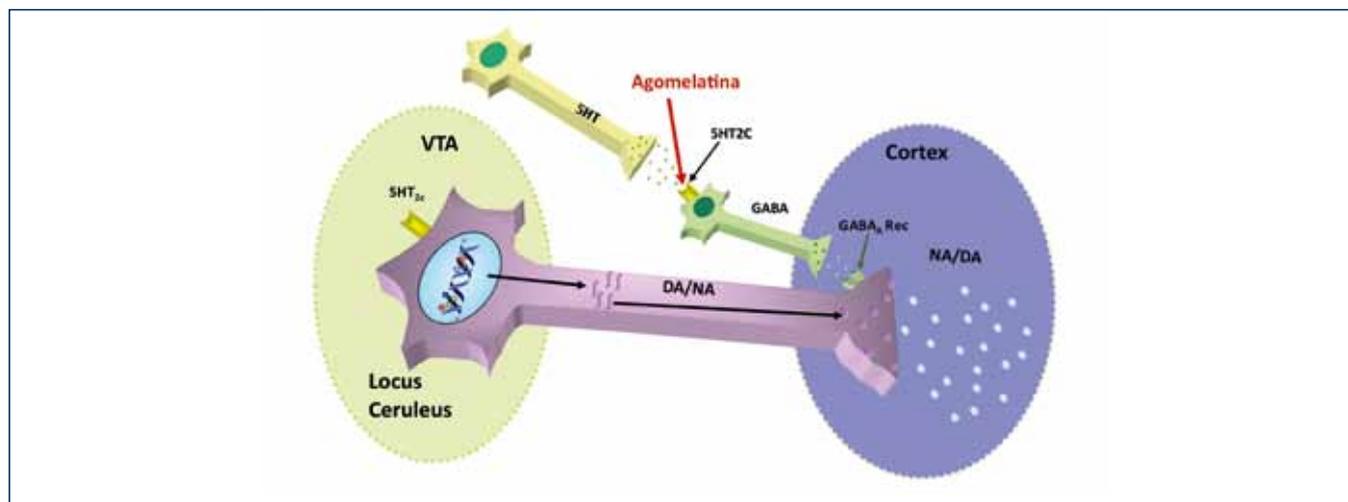
Il meccanismo di potenziamento della trasmissione noradrenergica e dopaminergica a livello della corteccia prefrontale risulta quindi essere di grande importanza nell'azione terapeutica dell'agomelatina, in particolare sulla efficacia di questo farmaco nel migliorare i sinto-

mi cognitivi. Infatti, l'aumento di funzione delle sinapsi corticali dopaminergiche e noradrenergiche ha un ruolo cruciale nel controllo non solo della funzione cognitiva e della sensibilità agli stimoli motivazionali, ma, attraverso l'attivazione delle vie noradrenergiche che originano nel "locus coeruleus", anche nello stato di vigilanza e attenzione²⁶. Pertanto, una selettiva efficacia nel revertire le alterazioni nella funzione di questi due sistemi può portare nel paziente depresso una migliore reattività, vigilanza e interesse verso l'ambiente circostante, riducendo la perdita di energia, fatigue mentale e fisica, anedonia, perdita di piacere e conseguente mancanza di motivazione²⁷⁻²⁸ cioè al manifestarsi di molti dei sintomi cardine presenti con intensità e frequenza variabile nella maggior parte dei pazienti depressi. Queste conclusioni sono state di recente fortemente validate da studi clinici di "Brain Imaging" nei quali si evidenzia che, dopo un trattamento con agomelatina, la risposta a uno stimolo piacevole è associata a un'attivazione della corteccia frontale, area del cervello dove il farmaco incrementa il release di dopamina e noradrenalina. Nel loro insieme tutte queste evidenze danno un solido razionale neurobiologico per spiegare, almeno in parte, come l'agomelatina esercita l'azione antidepressiva attraverso meccanismi selettivi e innovativi capaci di normalizzare il ritmo crono biologico e la funzione cognitiva corticale²¹⁻²³⁻²⁵.

Conclusioni

Le più recenti ricerche neurobiologiche hanno dimostrato che il cortisolo svolge un ruolo fisiologico cruciale nel modulare i meccanismi molecolari e neurochimici associati al trofismo e più in generale alla plasticità neuronale. A livello corticale questa regolazione si svolge soprattutto a carico delle vie monoaminergiche⁵⁻¹²⁻¹³⁻¹⁶⁻¹⁷, cioè di quelle popolazioni di neuroni che sono strettamente associate sia alle funzioni della sfera cognitiva, affettiva ed emozionale che ai meccanismi di motivazione, gratificazione e piacere. Incrementi eccessivi e duraturi nel tempo nella secrezione di cortisolo si traducono in effetti deleteri per le proprietà plastiche del cervello.

L'agomelatina, molecola capace di sincronizzare il ritmo circadiano del cortisolo e il ritmo sonno-veglia, attraverso il ripristino del trofismo e la successiva normalizzazione della capacità di adattamento, permette di garantire un miglioramento nell'attività dei neuroni monoaminergici alterati dallo stress cronico e quindi una graduale ripresa delle funzioni a loro correlate. Infatti, questa molecola, normalizzando i livelli di cortisolo migliora la plasticità cerebrale in quanto permette ai neuroni di poter esprimere il massimo delle loro proprietà di adattamento al fine di garantire, la migliore prestazione sia in condizioni di allerta, stress acuto e cronico che in condizioni di riposo e durante il sonno. Infatti, attraverso l'aumentato rilascio di dopamina

**FIGURA 3.**

Il selettivo blocco dei recettori 5HT_{2C} localizzati sulle terminazioni delle fibre dopaminergiche e noradrenergiche induce un incremento del “release” di dopamina e noradrenalina nella corteccia prefrontale. Questo evento risulta cruciale nel migliorare le funzioni cognitive corticali (“Working Memory - Decision Making”) nel paziente depresso¹⁰. *The selective blockade by agomelatine of 5HT_{2C} receptors localized on dopaminergic and noradrenergic nerve terminals increases the “release” of dopamine and norepinephrine in the prefrontal cortex. This event is crucial to further improve “Working Memory and Decision Making” in depressed patient¹⁰.*

e noradrenalina a livello corticale, l’agomelatina potenzia in modo significativo la “Working Memory” e la “Decision Making” contribuendo in modo efficace a normalizzare il deficit cognitivo presente nel paziente depresso.

L’agomelatina, attraverso il meccanismo sopradescritto, si propone come un antidepressivo con peculiari proprietà innovative capaci di migliorare significativamente l’esito terapeutico di una patologia complessa come la depressione.

Bibliografia

- 1 Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, et al. *Cost of disorders of the brain in Europe*. Eur J Neurol 2005;12(Suppl 1):1-27.
- 2 Miret M, Ayuso-Mateos JL, Sanchez-Moreno J, et al. *Depressive disorders and suicide: epidemiology, risk factors, and burden*. Neurosc. Biobehav Rev 2013 [Epub ahead of print].
- 3 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.
- 4 Li CT, Lin CP, Chou KH, et al. *Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study*. Neuroimage 2010;50:347-56.
- 5 Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al. *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry 2004;161: 598-607.
- 6 Dunbar RIM, Shultz S. *Evolution in the Social Brain*. Science 2007;317:1344-7.
- 7 Makinodan M, Rosen KM, Ito S, et al. *A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination*. Science 2012;337:1357-60.
- 8 Miller G. *The brain’s social network*. Science 2011;334:578-9.
- 9 Kolba B, Mychasiuka R, Muhammada A, et al. *Experience and the developing prefrontal cortex*. PNAS 2012;109:17186-93.
- 10 Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. *The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making*. Neuron 2012;76:1057-70.
- 11 Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. *Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation*. Neuropsychopharmacology 2013;38:124-37.
- 12 Champagne FA. *Epigenetic influence of social experiences across the lifespan*. Dev Psychobiol 2010;52:299-311.
- 13 McEwen BS. *Brain on stress: how the social environment gets under the skin*. PNAS 2012;109:17180-5.
- 14 Popoli M, Yan Z, McEwen BS, et al. *The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission*. Nat Rev Neurosci 2011;13:22-37.
- 15 Wang G, Grone B, Colas D, et al. *Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis and disease*. Trends Neurosci 2011;34:452-63.
- 16 Maret S, Faraguna U, Nelson AB, et al. *Sleep and waking modulate spine turnover in the adolescent mouse cortex*. Nat Neurosci 2011;14:1418-20.
- 17 DeCarolis NA, Eisch A. AJ. *Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation*. Neuropharmacology 2010;58:884-93.

- ¹⁸ Krishnan V, Nestler EJ. *The molecular neurobiology of depression*. Nature 2008;455:894-902.
- ¹⁹ Schmidt EF, Warner-Schmidt JL, Otopalik BG, et al. *Identification of the cortical neurons that mediate antidepressant responses*. Cell 2012;149:1152-63.
- ²⁰ de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, P. et al. *Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development*. Nat Rev Drug Discov 2010;9:628-42.
- ²¹ Racagni G, Riva MA, Molteni R, et al. *Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors*. World J Biol Psychiatry 2011;12:574-87.
- ²² Racagni G, Riva MA, Popoli M. *The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy*. Int Clin Psychopharmacol 2007;22(Suppl 2):S9-14.
- ²³ Di Giannantonio M, Martinotti G. *Anhedonia and major depression: the role of agomelatine*. Eur Neuropsychopharmacol 2012;22(Suppl 3):S505-10.
- ²⁴ Martinotti G, Sepede G, Gambi F, et al. *Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study*. J Clin Psychopharmacol 2012;32:487-91.
- ²⁵ Chenu F, El Mansari M, Blier M. *Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain*. Neuropsychopharmacology 2013;38:275-84.
- ²⁶ Sara SJ. *The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition*. Nat Rev Neurosci 2009;10:211-23.
- ²⁷ Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, et al. *The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure*. J Psychopharmacol 2007;21:461-71.
- ²⁸ Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. *Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study*. Int Clin Psychopharmacol 2010;25:305-14.