



La depresión como disfunción sináptica de base glial

Daniel Rial^{1,2}, Cristina Lemos¹, Helena Pinheiro¹, Joana M. Duarte¹,
Francisco Q. Gonçalves¹, Joana I. Real¹, Rui D. Prediger², Nélío Gonçalves¹,
Catarina A. Gomes^{1,3}, Paula M. Canas¹, Paula Agostinho^{1,3} y Rodrigo A. Cunha^{1,3} *

¹ CNC - Centro de Neurociencia y Biología Celular, Universidad de Coimbra, Coimbra, Portugal, ² Departamento de Farmacología, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil, ³ Facultad de Medicina, Universidad de Coimbra, Coimbra, Portugal

Prediger RD, Gonçalves N,
Gomes CA, Canas PM, Agostinho P y Cunha RA (2016) Depresión como disfunción sináptica de base glial. *Front. Cell. Neurosci.* 9:521.
doi: 10.3389/fncel.2015.00521

OPEN ACCESS

Editado
por: Tycho M. Hoogland,
Erasmus MC, Países
Bajos

Revisado por:
Lisa Mapelli,
Universidad de Pavia,
Italia Anna Maria
Pugliese, Universidad de
Florencia, Italia

*Correspondencia:
Rodrigo A. Cunha
cunharod@gmail.com

Recibido: 11 de noviembre de 2015
Aceptado: 27 de diciembre de 2015
Publicado: 22 de enero de 2016

Cita: Rial
D, Lemos C, Pinheiro H, Duarte
JM, Gonçalves FQ, Real JJ,

Estudios recientes que combinan enfoques farmacológicos, conductuales, electrofisiológicos y moleculares indican que la depresión es el resultado de procesos neuroplásticos inadaptados que ocurren en circuitos frontolímbicos definidos responsables del procesamiento emocional, como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el estriado ventral. Sin embargo, no se han dilucidado los mecanismos exactos que controlan la plasticidad sináptica y que se interrumpen para desencadenar los estados depresivos. Dado que las células gliales (astrocitos y microglía) interactúan estrecha y dinámicamente con las sinapsis, entablando una comunicación bidireccional crítica para el procesamiento de la información sináptica, ahora revisamos el papel de las células gliales en la etiología de la depresión centrándonos en una disfunción de la sinapsis "cuatripartita". Este interés se ve respaldado por las observaciones de que los estados depresivos se asocian a una disminución de la densidad e hipofunción de los astrocitos y a un

aumento de la "activación" de la microglía en las regiones frontolímbicas, lo que se espera que contribuya a la disfunción sináptica presente en la depresión. Además, los culpables tradicionales de la depresión (glucocorticoides, aminas biógenas, factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF) afectan al funcionamiento de la glía, mientras que los tratamientos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, electroshocks, estimulación cerebral profunda) recuperan el funcionamiento de la glía. En este contexto de sinapsis cuatripartita, los sistemas que modulan la comunicación bidireccional glía-sinapsis -como el sistema de neuromodulación purinérgica operado por el adenosín 5¹ -trifosfato (ATP) y la adenosina- surgen como candidatos prometedores para "renormalizar" la función sináptica al combinar los efectos sinápticos directos con la capacidad de controlar también la función de los astrocitos y la microglía. Esta propuesta de triple acción de las purinas para controlar la función sináptica aberrante ilustra los motivos para considerar la interferencia con la disfunción de la glía como un mecanismo de acción que impulsa el diseño de futuras herramientas farmacológicas para manejar la depresión.

Palabras clave: depresión, sinapsis, astrocitos, microglía, purinas

INTRODUCCIÓN

La depresión es el trastorno neuropsiquiátrico con mayor incidencia en todo el mundo, representando una importante carga socioeconómica (Kessler et al., 2003). Los cuadros depresivos tienen presentaciones heterogéneas y se definen clínicamente a partir de diferentes síntomas afectivos (tristeza, desesperación, apatía, anhedonia, sensación de malestar) que disminuyen el interés por la vida cotidiana

actividades (Ferrari et al. ,2013). La comprensión de las causas y las bases neurobiológicas de la depresión sigue siendo un reto, probablemente debido a la falta de modelos animales fieles (Berton et al. , 2012). La relación entre el estrés acumulado y la incidencia de la depresión (de Kloet et al. ,2005) y la prevalencia de la depresión en los suicidas (Coryell y Young,2005), proporcionan dos ventanas de oportunidades para estudiar indirectamente las bases neurobiológicas de la depresión utilizando animales con estrés crónico y muestras de cerebro de suicidas.

SUPUESTA BASE BIOLÓGICA DE LA DEPRESIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que los estados depresivos implican una disregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), lo que conduce a un impacto aberrante del aumento sostenido de los niveles de glucocorticoides (Sousa et al. ,2008). Sin embargo, estudios recientes en animales suprarrenalectomizados (con lo que se reduce la principal fuente de glucocorticoides) han revelado un impacto de la grelina, más que de los glucocorticoides, en el formateo de las alteraciones emocionales asociadas al estrés repetido (Meyer et al. , 2014).

Otra pista para la neurobiología de la depresión se basa en el uso clínico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) para tratar la depresión, lo que apunta a la disfunción de la neuromodulación por serotonina y otras aminas biógenas en la depresión (Krishnan y Nestler,2008). Sin embargo, estos fármacos tienen un inicio de acción lento (más de 2 semanas) y sólo son eficaces en *aproximadamente* el 50% de los pacientes, lo que deja abierta la posibilidad de que influyan en otros objetivos distintos a la normalización de los niveles de aminas biógenas. Las neurotrofinas y, en particular, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) también se han relacionado con la depresión, basándose en la capacidad del BDNF para reactivar la plasticidad neuronal y en la asociación entre los niveles séricos de BDNF y la depresión (Castrén,2014). Esto debe evaluarse con cautela, ya que los niveles plasmáticos de las sustancias podrían no reflejar sus niveles cerebrales y no existe una asociación clara entre la depresión y los diferentes polimorfismos del gen *bdnf* (Gyekis et al. ,2013). Además, una plasticidad excesiva inducida por el BDNF puede en realidad desencadenar una hiperplasticidad aberrante, como anuncia el papel patogénico clave del BDNF en el dolor neuropático (Trang et al. ,2012).

DISFUNCIÓN SINÁPTICA EN LA DEPRESIÓN

Un gran avance en la comprensión de la depresión fue la observación de que dosis subanestésicas de ketamina, un antagonista de los receptores NMDA, pueden revertir rápidamente (en 90 minutos) los síntomas de la depresión, con un efecto antidepresivo duradero (2 semanas; Berman et al. ,2000 ; Zarate et al. ,2006). Dado que los receptores NMDA son los principales interruptores para desencadenar la plasticidad sináptica (tanto la potenciación a largo plazo, LTP, como la

depresión, LTD), esto indica que una plasticidad anormal en las sinapsis glutamatérgicas subyace a la expresión de los síntomas depresivos (Duman y Aghajanian, 2012); de hecho, los roedores con estrés crónico muestran patrones anormales de plasticidad sináptica (tanto LTP y/o LTD) en

áreas cerebrales implicadas en el procesamiento emocional, a saber, la amígdala, el estriado ventral, el hipocampo y la corteza prefrontal (Krishnan y Nestler, 2008). Los estudios en animales también permitieron identificar los mecanismos moleculares del efecto antidepresivo de la ketamina, que implica el antagonismo de los receptores NMDA (2B) y la preservación de la morfología dendrítica y el tráfico de receptores AMPA a través de una vía mTOR en la corteza prefrontal (Li et al., 2010). Esto se une a otras observaciones que muestran que el riluzol y los antagonistas de los tipos 2/3 o 5 de los receptores de glutamato metabotrópicos, que controlan la transmisión glutamatérgica, también muestran sólidos efectos antidepresivos (Machado-Vieira et al., 2009; Pilc et al., 2013). En conjunto, estas observaciones apoyan la hipótesis de que la depresión es el resultado de la alteración de los mecanismos que controlan la plasticidad sináptica en las regiones afectadas (Duman y Aghajanian, 2012).

Esta disregulación parece traducirse en una desestabilización y pérdida de conexiones sinápticas. De hecho, el estrés repetido desencadena una reducción de la complejidad dendrítica en las neuronas prefrontocorticales y del hipocampo (Magariños et al., 1997; Sousa et al., 2000; Radley et al., 2006) y una pérdida selectiva de marcadores de sinapsis excitatorias (Gilabert-Juan et al., 2012; Tzanoulinou et al., 2014; Kaster et al., 2015), que se recuperan al aliviar los síntomas "depresivos" mediante el uso de ISRS, ejercicio o un entorno enriquecido (Li et al., 2010, 2011; McEwen et al., 2012). Las muestras cerebrales post mortem de pacientes deprimidos también revelaron una reducción del tamaño, más que del número, de las neuronas piramidales prefrontocorticales e hipocámpales (Rajkowska et al., 1999; Stockmeier et al., 2004), acompañada de una disminución del número de contactos sinápticos (Kang et al., 2012). Al igual que ocurre en los roedores estresados, los marcadores sinápticos en el área frontolímbica también están alterados en pacientes con trastorno depresivo mayor (Feyissa et al., 2009; Zhao et al., 2012; Duric et al., 2013).

Este papel fundamental de la alteración de los mecanismos que controlan la plasticidad sináptica para la expresión de los síntomas depresivos también tiene la atractiva característica de permitir tender un puente entre las diferentes explicaciones tradicionales de la aparición de la depresión. De hecho, está bien establecido que los glucocorticoides afectan a la plasticidad sináptica y contribuyen a la atrofia sináptica en varias regiones del cerebro (Sousa et al., 2008). Del mismo modo, el BDNF está bien reconocido como un refuerzo de la plasticidad sináptica (Gray et al., 2013) y diferentes aminas biógenas, como la serotonina (Lesch y Waider, 2012), la noradrenalina (Marzo et al., 2009) y la dopamina (Tritsch y Sabatini, 2012) impactan en la plasticidad sináptica en las regiones corticales.

Sin embargo, aunque el papel fundamental de la plasticidad sináptica aberrante integra con éxito diferentes hallazgos derivados de pacientes y modelos animales de depresión, sigue sin proporcionar una explicación para la etiología de la depresión. Esta revisión propone centrarse en el concepto emergente de la sinapsis cuatripartita (Schafer et al., 2013), que integra tanto a los astrocitos como a la microglía como pilares críticos de la plasticidad sináptica, para abordar la posible relevancia de una mala comunicación entre la glía y las sinapsis, como posible base de la depresión.

LA SINAPSIS "CUATRIPARTITA"

Los astrocitos fueron considerados durante mucho tiempo como células de apoyo morfológico y metabólico, como lo atestigua su importancia en la síntesis

(Rose et al. ,2013) y la recaptación de glutamato (Asztely et al. , 1997; Arnth-Jensen et al. ,2002), en la amortiguación del K⁺ extracelular para controlar la excitabilidad neuronal (Wallraff et al. ,2006), en el acoplamiento neurovascular (Viswanathan y Freeman,2007 ; Petzold et al. ,2008 ; Figley y Stroman ,2011) y el transporte (Rouach et al. ,2008) y la entrega de nutrientes a las sinapsis activas (Magistretti et al. ,1999 ; Pellerin et al. ,2007). Este concepto ha evolucionado hasta reconocer a los astrocitos como actores dinámicos involucrados en una comunicación bidireccional con las sinapsis y capaces de formatear realmente la función sináptica con impacto en la expresión del comportamiento (Achour y Pascual,2010 ; Allen ,2014 ; Oliveira et al. ,2015). Esta interacción entre las sinapsis y los astrocitos es tan estrecha que es difícil desentrañar si una disfunción sináptica resulta de modificaciones intrínsecas de las neuronas o de modificaciones astrocíticas (Agostinho et al. ,2010 ; Sanacora y Banasr,2013 ; Crunelli et al. ,2015 ; Verkhratsky et al. , 2015).

Probablemente, el primer apoyo experimental de la capacidad de los astrocitos para responder a la actividad sináptica lo proporcionaron las observaciones de que los astrocitos responden al glutamato desencadenando una respuesta direccional a larga distancia, tipificada por una onda de variación del calcio intracelular (Cornell-Bell et al. ,1990). El transporte inter-astrocitario de las ondas de calcio es posible gracias a la formación organizada de un sincitio a través de diferentes poros de conexinas, que forman un alfabeto aún por descifrar completamente para entender esta comunicación direccional de largo alcance de la información a través de los astrocitos (Wallraff et al. ,2004 ; Theis y Giaume,2012 ; Decrock et al. ,2015). Los astrocitos responden no solo al glutamato, sino a la mayoría de los neurotransmisores y neuromoduladores, como el GABA, la noradrenalina, la acetilcolina o el adenosín ⁵¹-trifosfato (ATP; Volterra y Meldolesi, 2005; Haydon y Carmignoto ,2006). Las ondas de calcio astrocíticas pueden retroalimentarse para influir en las respuestas neuronales (Nedergaard,1994 ; Parpura et al. ,1994) y controlar la fuerza sináptica (Jourdain et al. ,2007 ; Perea y Araque ,2007) a través de la liberación de diferentes mediadores como el glutamato, el ATP, la D-serina, el NO, las neurotrofinas, las prostaglandinas o las citoquinas, por nombrar algunos (Volterra y Meldolesi,2005 ; Haydon y Carmignoto ,2006). Varios de estos mediadores son liberados por los astrocitos de forma vesicular, con complejos SNARE similares, pero con algunas diferencias, a los de las neuronas (por ejemplo, la sinaptobrevina 2), capaces de sostener una liberación cuantitativa (Bezzi et al. ,2004 ; Pangrsic et al. , 2007). La relevancia de este aparato vesicular astrocítico para controlar la función sináptica se ve reforzada por la observación de que los procesos astrocíticos envuelven las sinapsis de forma espacialmente organizada, con un solo astrocito envolviendo desde 300 (en roedores) hasta 90.000 (en humanos) sinapsis (Bushong et al. (Bushong et al., 2002; Ogata y Kosaka, 2002; Oberheim et al., 2006) y esta asociación de los astrocitos con las sinapsis es un proceso dinámico que depende de la experiencia (Genoud et al., 2006; Haber et al., 2006). Esto impulsó el concepto de sinapsis tripartita para reconocer la importancia de la red astrocítica como un nuevo nivel de integración de la información en las redes neuronales (Araque et al. ,1999 ,2014 ; Halassa et al. ,2007). En consecuencia, los procesos de

plasticidad sináptica están controlados por diferentes gliotransmisores como la D-serina (Yang et al. ,2003 ; Panatier et al. ,2006 ; Henneberger et al. ,2010), el glutamato (Fellin et al. ,2004),

ATP (Koizumi et al., 2003; Zhang et al., 2003; Pankratov y Lalo, 2015) o adenosina (Newman, 2003; Pascual et al., 2005; Serrano et al., 2006) o controlando el aclaramiento de glutamato (Diamond, 2001; Tsvetkov et al., 2004; Omrani et al., 2009; Murphy-Royal et al., 2015). En consecuencia, la función astrocítica afecta críticamente a las respuestas cerebrales integradas, como el sueño, el estado de ánimo o la memoria (Banar y Duman, 2008; Halassa et al., 2009; Suzuki et al., 2011; Lima et al., 2014; Perea et al., 2014; Matos et al., 2015).

La adición de la microglía al número de actores sinápticos es más reciente. La microglía coordina la inmunidad innata del cerebro, mostrando rasgos característicos de las células inmunes capaces de expandir rápidamente su población, de migrar quimiotácticamente a los sitios de lesión y de desencadenar y mantener respuestas inflamatorias a través de su repertorio de quimioquinas y citoquinas (Lynch, 2009; Kettenmann et al., 2011). Tradicionalmente, se consideraba que la microglía estaba "en reposo" y que se "activaba" cuando se producían cambios alostáticos para coordinar respuestas de tipo inmunitario (Perry y Gordon, 1988). Varios estudios revelaron que el supuesto estado de "reposo" de la microglía en realidad corresponde a un estado de vigilancia activa, donde los filopodios de la microglía interactúan dinámicamente con las neuronas y los astrocitos con un papel regulador y de apoyo crítico para la homeostasis cerebral (Raivich, 2005; Hanisch y Kettenmann, 2007; Wake et al., 2013; Cherry et al., 2014). En particular, la microglía interactúa dinámicamente con las sinapsis de forma dependiente de la actividad (Biber et al., 2007; Kettenmann et al., 2013; Wake et al., 2013), hasta el punto de que se ha propuesto el concepto de sinapsis cuatripartita (Schafer et al., 2013). De hecho, la microglía está dotada de receptores para neurotransmisores (Pocock y Kettenmann, 2007), y la transmisión excitatoria aumenta mientras que la inhibitoria disminuye la dinámica de los procesos microgliales (Fontainhas et al., 2011; Wong et al., 2011). Por el contrario, la microglía puede afectar tanto a la transmisión excitatoria como a la inhibitoria (Tsuda et al., 2003; Pascual et al., 2012) a través de la liberación de una variedad de señales que van desde quimiocinas (Schafer et al., 2012), citoquinas (Rebola et al., 2011), purinas (Pascual et al., 2012; George et al., 2015), glutamato y D-serina (Scianni et al., 2013), NO (Zhan et al., 2014) o BDNF (Gomes et al., 2013; Parkhurst et al., 2013). La importancia de esta comunicación bidireccional entre las sinapsis y la microglía se anuncia mejor por la disfunción sináptica observada al manipular genéticamente la función de la microglía (Roumier et al., 2004; Costello et al., 2011; Hoshiko et al., 2012), que puede ser directa o implicar a los astrocitos (Pascual et al., 2012). Por lo tanto, la microglía es fundamental para el tallado sináptico dinámico que es esencial para el funcionamiento adaptativo del cerebro (Paolicelli et al., 2011; Ji et al., 2013; Cristovão et al., 2014; Zhan et al., 2014).

DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS GLIALES Y DEPRESIÓN

Numerosas líneas de evidencia apoyan la afirmación de que una modificación de los astrocitos en las regiones frontolímbicas está asociada a la depresión (Altshuler et al., 2010; Rajkowska y Stockmeier, 2013; Peng et al., 2015). La mayoría de los estudios que analizan muestras cerebrales post-

trastorno depresivo o suicida coinciden en concluir que existe una disminución del número de elementos de tipo astrocítico en las estructuras frontolímbicas (Ongür et al. ,1998 ; Rajkowska et al. , 1999;Cotter et al. ,2002 ; Medina et al. ,2015 ; Nagy et al. ,2015 ; Torres-Platas et al. ,2015). Esto es paralelo a una alteración de la morfología astrocítica, tipificada por cuerpos celulares hipertróficos (Rajkowska et al. ,1999 ; Cotter et al. ,2002 ; Torres-Platas et al. , 2011,2015), y una modificación en las regiones frontolímbicas de la densidad de diferentes marcadores astrocíticos, como el GFAP (Miguel-Hidalgo et al. ,2000 ;Si et al. ,2004 ; Schlicht et al. , 2007;Gittins y Harrison ,2011), las conexinas (Ernst et al. ,2011 ; Sun et al. ,2012 ; Miguel-Hidalgo et al. ,2014), la acuaporina-4 (Rajkowska et al. ,2013), la GLT-1 y la glutamina sintasa (Choudary et al. ,2005 ; Sequeira et al. ,2009 ; Miguel-Hidalgo et al. ,2010) y un **aumento de la liberación de S100 β** (Ej.Grabe et al. ,2001 ; Schroeter et al. ,2008). Una relación causal entre la disfunción astrocítica y la depresión la proporcionan los estudios en animales que muestran que la destrucción selectiva de los astrocitos frontocorticales con la gliotoxina ácido L- α -aminoadípico es suficiente para desencadenar un fenotipo de tipo depresivo (Banasz y Duman, 2008); asimismo, también surge un fenotipo de tipo depresivo al

la inhibición funcional de los astrocitos, por ejemplo, al regular a la baja la sinaptobrevina-2, reduciendo así la liberación vesicular astrocítica (Cao et al. , 2013), al alterar las uniones de tipo conexina (Sun et al. ,2012), al eliminar el receptor IP3 tipo-2 (Cao et al. ,2013) o la acuaporina-4 (Kong et al. ,2014) o al inhibir los transportadores de glutamato astrocíticos (Bechtholt-Gompf et al. , 2010;John et al. ,2012). En particular, la función astrocítica se ve afectada por los sistemas de señalización asumidos como culpables tradicionales de la depresión, a saber, los glucocorticoides (Yin et al. ,2013), el BDNF (Ye et al. ,2011 ; Liu et al. ,2015), la serotonina (Hertz et al. ,2015), la noradrenalina (Madrigal et al. ,2009 ; Pankratov y Lalo ,2015) o la dopamina (Shao et al. ,2013). Además, los tratamientos que alivian los síntomas depresivos pueden recuperar la función astrocítica, como los ISRS (Czeh et al. ,2006 ; Schipke et al. ,2011) o el choque electroconvulsivo (Iwata et al. ,2011) y algunos son incluso críticamente dependientes de la función astrocítica, como la fluoxetina (Kong et al. ,2009) o la estimulación cerebral profunda (Etiévant et al. , 2015). En conjunto, estas observaciones indican que una función astrocítica disminuida en las regiones frontolímbicas es necesaria y suficiente para la aparición de los síntomas depresivos (Figura 1). Esto sugiere un escenario en el que una función astrocítica defectuosa

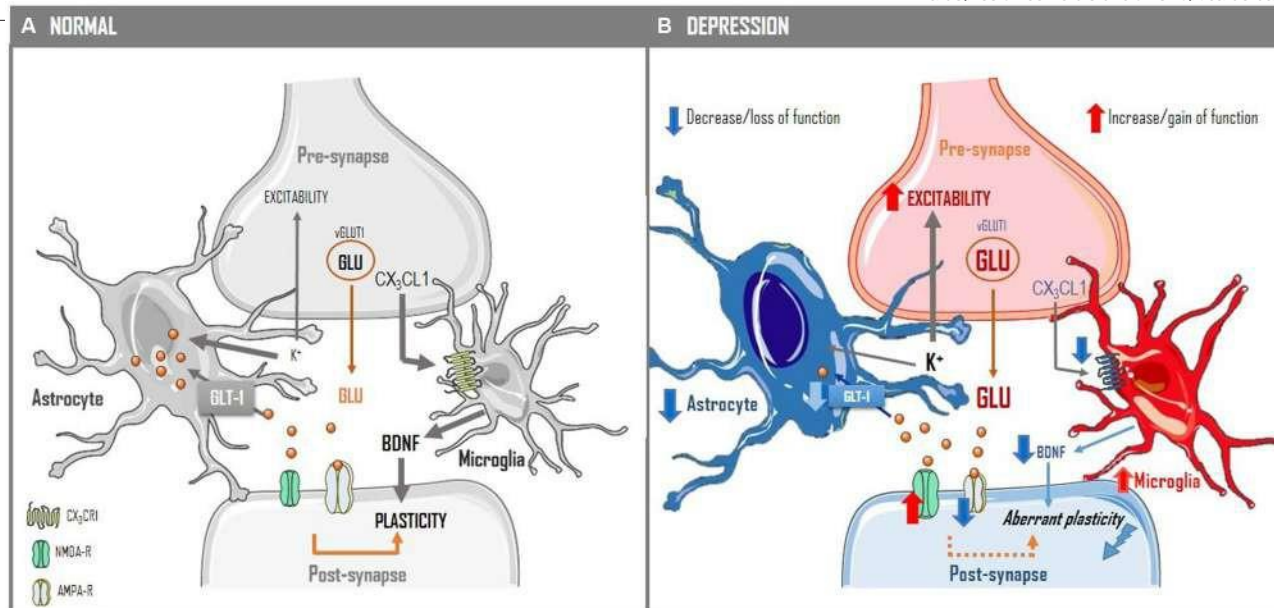


FIGURA 1 | Modificaciones de la sinapsis cuatripartita en la depresión. El procesamiento de la información en las sinapsis no sólo lo definen las neuronas, sino también las células de la glía, concretamente los astrocitos, que envuelven las sinapsis, y la microglia, que interactúa dinámicamente con las sinapsis de forma dependiente de la actividad (A). Así, entre otras funciones, los astrocitos regulan tanto la K⁺ como los niveles basales de glutamato, definiendo la excitabilidad basal de las neuronas; también los niveles extracelulares de glutamato contribuyen a definir la densidad de los receptores NMDA y AMPA en la membrana plasmática del compartimento postsináptico, que desencadenan y mantienen las alteraciones de la plasticidad sináptica, respectivamente. La excitabilidad de las neuronas, su configuración de receptores de glutamato en la membrana plasmática, concretamente de receptores NMDA, y el apoyo de neurotrofinas proporcionado por las células gliales son críticos para permitir la implementación de rasgos de plasticidad sináptica adecuados, es decir, una codificación apropiada tanto de la potenciación a largo plazo (LTP) como de la depresión (LTD) según patrones específicos de información entrante. En la depresión (B) hay una modificación del procesamiento de la información en las sinapsis excitatorias del área frontolímbica: hay una modificación de los astrocitos, tipificada por cuerpos celulares hipertróficos y una disminución de la complejidad y la actividad de los filopodios, lo que da lugar a una hipofunción de los astrocitos y a una disminución de la capacidad de amortiguar el K⁺ y de despejar el glutamato extracelular; esto conduce a un aumento de la excitabilidad, que corresponde a un mayor ruido en el circuito, y a un desequilibrio de los receptores NMDA y AMPA, con una mayor disponibilidad de receptores NMDA en las dendritas. Además, hay una disminución de la señalización a través de la quimiocina maestra CX₃CL1 en la microglía, lo que se asocia (a través de mecanismos aún no definidos) a un cambio de la microglía hacia un perfil más proinflamatorio asociado a una menor liberación de BDNF derivado de la microglía. Estas alteraciones de la sinapsis cuatripartita, tipificadas por la alteración de las interrelaciones entre las células gliales y las neuronas, se asocian a una plasticidad aberrante, tipificada por un cambio en los estímulos que desencadenan la LTD y la LTP, que se traduce en una codificación inadecuada de la información en los circuitos frontocorticales.

inicialmente dificulta la plasticidad sináptica, que luego evoluciona hacia la pérdida neuronal en las fases avanzadas de los trastornos depresivos.

La depresión también está estrechamente relacionada con alteraciones de la microglía y la inflamación (Yirmiya et al., 2015 ; Figura 1). Así, los pacientes depresivos presentan mayores niveles de marcadores inflamatorios periféricos (Raison et al., 2006 ; Howren et al., 2009) ; a la inversa, el aumento de la inflamación desencadena un comportamiento de enfermedad que recuerda a la depresión (Dantzer et al., 2008) y los pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes suelen experimentar depresión (Kiecolt-Glaser et al., 2015). De hecho, la mayoría de los estudios convergen en proponer que la microglía está morfológicamente alterada en las regiones frontolímbicas de pacientes deprimidos o suicidas (Steiner et al., 2008 ; Schnieder et al., 2014 ; Torres-Platas et al., 2014;Setiawan et al., 2015). Asimismo, el estrés repetido en roedores también desencadena la distrofia de la microglía (Kreisel et al., 2014 ; Miliot et al., 2015;Ślusarczyk et al., 2015) y la manipulación de la microglía función, alterando su dinámica (Kreisel et al., 2014) o dificultando la comunicación microglía-neurona a través de la vía CX3CR1-fractalkina (Corona et al., 2010 ; Miliot et al., 2015), altera la capacidad de respuesta al estrés y el comportamiento depresivo. Además, la función de la microglía se ve afectada por todos los sistemas de señalización tradicionalmente asociados a la depresión, a saber, los glucocorticoides (Ros-Bernal et al., 2011), el BDNF (Gomes et al., 2013), la serotonina (Müller y Schwarz, 2007 ; Krabbe et al., 2012), la noradrenalina o la dopamina (Färber et al., 2005). Ponen aún más de relieve el papel de la microglía en la depresión las observaciones de que antidepresivos como la ketamina (Walker et al., 2013), la fluoxetina (Chung et al., 2011) o el citalopram (Su et al., 2015) regulan la función de la microglía y la minociclina, un inhibidor de la microglía, recupera simultáneamente la función de la microglía y los trastornos emocionales (Hinwood et al., 2013). Por lo tanto, la evidencia disponible indica que la disfunción de la microglía es un evento central en la depresión (Figura 1), que afecta a la plasticidad sináptica, ya sea directamente (Paolicelli et al., 2011 ; Zhan et al., 2014) o indirectamente a través de su capacidad para controlar la función astrocítica (Pascual et al., 2012).

PAPEL INTEGRADOR DE LAS PURINAS EN LA SINAPSIS CUATRIpartita PARA CONTROLAR LA DEPRESIÓN

En vista del papel clave de la plasticidad sináptica aberrante que implica la disfunción neuronal, astrocítica y de la microglía (Figura 1), las estrategias terapéuticas para tratar la depresión deberían dirigirse idealmente a los sistemas dedicados al control de la comunicación bidireccional neurona-glía. Las purinas operan uno de estos sistemas a través de la acción del ATP y la adenosina (Figura 2). El ATP se libera de forma controlada desde las terminales sinápticas, los astrocitos y la microglía y es una señal documentada para controlar la astrogliosis, la dinámica y la reactividad de la microglía y la transmisión sináptica a través de los receptores ionotrópicos P2X1-7 y

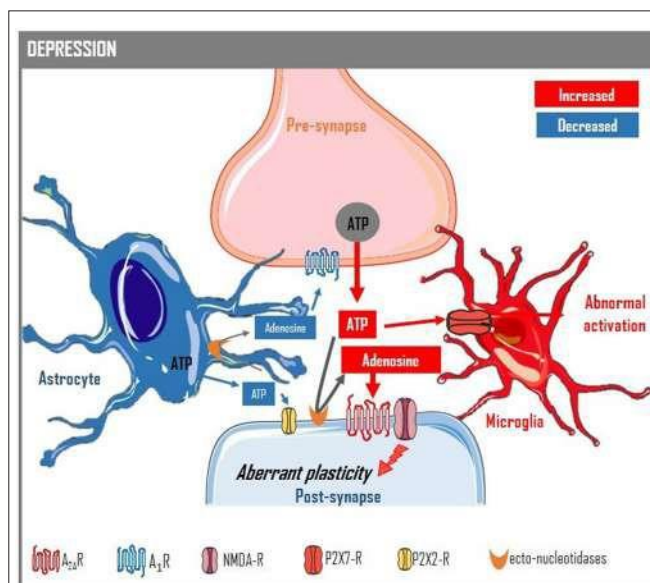


FIGURA 2 | Control de la comunicación bidireccional glía-neurona en la depresión basado en las purinas. Asociado a la hipofunción astrocítica en la depresión, hay una menor liberación de ATP y adenosina por parte de los astrocitos (Cao et al., 2013 ; Hines et al., 2013). Esto provoca una deficiente activación astrocitaria de los receptores P2X2 (ATP) (Cao et al., 2013) y una activación deficiente de los receptores inhibitorios de adenosina A_1 en las neuronas (Serchov et al., 2015), cuya densidad disminuye con el estrés crónico (Cunha et al., 2006;Kaster et al., 2015). Paralelamente, se produce un aumento de la excitabilidad (aumento del ruido), que refuerza la liberación sináptica de ATP (Cunha et al., 1996), una regulación al alza de los receptores sinápticos de adenosina A_{2A} (Cunha et al., 2006;Batalha et al., 2013 ; Kaster et al., 2015), que se asocia con una plasticidad aberrante (Li et al., 2015), y una regulación al alza de los receptores P2X7 de la microglía, que contribuye a la hiperreactividad de la microglía ante la depresión (Stokes et al., 2015). Esto ilustra el papel del sistema purinérgico en el control de la homeostasis de la sinapsis cuatripartita y muestra que en la depresión se producen cambios desadaptativos en el sistema de neuromodulación de las purinas que pueden aprovecharse terapéuticamente, como el aumento de la liberación de ATP y adenosina de los astrocitos, la disminución de la activación neuronal del receptor A_{2A} o el refuerzo de la activación neuronal de los receptores A_1 o la inhibición de los receptores P2X7 de la microglía.

metabotrópicos P2Y1-13 (revisado enRodrigues et al., 2015). La adenosina puede formarse a partir del catabolismo del ATP extracelular (Augusto et al., 2013) por ectonucleotidasas localizadas en las sinapsis (Cunha,2001) o liberarse como tal a través de transportadores bidireccionales de nucleósidos en las sinapsis (Pinto-Duarte et al., 2005). La adenosina activa principalmente el A_1 inhibitorio y el A_{2A}

(Fredholm et al. ,2005) que actúan a nivel neuronal para controlar la transmisión sináptica y la plasticidad (Cunha,2008) y también controlan la función astrocítica (van Calker y Biber,2005 ; Matos et al. ,2013 , 2015) y de la microglía (Rebola et al. ,2011 ; Luongo et al. , 2014;George et al. ,2015).

En particular, tanto la señalización de ATP como la de adenosina se han implicado en el control de los estados depresivos (Figura 2). Así, se identificó una liberación deficiente de ATP derivada de los astrocitos que proporciona un tono neuronal insuficiente mediado por el receptor P2X2 en ratones con estrés crónico (Cao et al. ,2013); también, la prevención de la activación excesiva del receptor P2X7 en las células gliales mejora los estados depresivos (Stokes et al. ,2015) y los polimorfismos del receptor P2X7 conducen a la vulnerabilidad a los trastornos del estado de ánimo (Bennett,2007). Los argumentos a favor de una implicación de la adenosina son más sólidos. Así, los estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre la ingesta de cantidades moderadas de cafeína (un antagonista de los receptores de adenosina) y la incidencia de la depresión (Lucas et al. ,2011) y el suicidio

(Lucas et al., 2014). En consecuencia, los receptores de adenosina A_{2A} están regulados al alza en modelos animales de estrés crónico y los polimorfismos de los receptores A_{2A} se asocian a trastornos emocionales (revisado en Cunha et al., 2008), su sobreexpresión desencadena disfunción emocional (Coelho et al., 2014) y su bloqueo previene la disfunción emocional inducida por el estrés crónico (Kaster et al., 2015). Además, existe una hipofunción de los receptores neuronales A_1 debido a la disminución de la adenosina derivada de los astrocitos (Hines et al., 2013), cuya compensación con diversos tratamientos antidepressivos puede revertir el comportamiento de tipo depresivo (Etiévant et al., 2015; Serchov et al., 2015).

Esta recopilación de evidencias ilustra la relevancia de la señalización purinérgica en el control de la comunicación bidireccional neurona-glía y su potencial terapéutico en la normalización del procesamiento sináptico aberrante en los circuitos frontolímbicos en caso de depresión. Sobre la base de la información disponible,

la estrategia más prometedora es un enfoque multiobjetivo, basado en el aumento de la liberación astrocítica de purinas (tanto ATP como adenosina para activar los receptores A_1) acoplado a antagonistas de P2X7 y de los receptores A_{2A} (Figura 2).

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

RAC planificó y organizó la revisión; todos los demás contribuyeron con valiosas sugerencias, redacción parcial y edición de la revisión.

AGRADECIMIENTOS

La actividad de investigación fue apoyada por la financiación de NARSAD, *Fundação para a Ciência e a Tecnologia* (PTDC/NEU- NMC/4154/2014, UID/NEU/04539/2013), COMPETE y FCT-CAPEs.

REFERENCIAS

- Achour, S., y Pascual, O. (2010). Glía: las múltiples formas de modular la plasticidad sináptica. *Neurochem. Int.* 57, 440-445. doi: 10.1016/j.neuint.2010.02.013
- Agostinho, P., Cunha, R. A., y Oliveira, C. (2010). Neuroinflamación, estrés oxidativo y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. *Curr. Pharm. Des.* 16, 2766-2778. doi: 10.2174/138161210793176572
- Allen, N. J. (2014). Regulación astrocitaria del comportamiento sináptico. *Annu. Cell Dev. Biol.* 30, 439-463. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013053
- Altshuler, L. L., Abulseoud, O. A., Foland-Ross, L., Bartzokis, G., Chang, S., Mintz, J., et al. (2010). Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 12, 541-549. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00838.x
- Araque, A., Carmignoto, G., Haydon, P. G., Oliet, S. H., Robitaille, R., y Volterra, A. (2014). Los gliotransmisores viajan en el tiempo y el espacio. *Neuron* 81, 728-739. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.007
- Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R. P., y Haydon, P. G. (1999). Sinapsis tripartita: la glía, el socio no reconocido. *Trends Neurosci.* 22, 208-215. doi: 10.1016/s0166-2236(98)01349-6
- Arnth-Jensen, N., Jabaudon, D., y Scanziani, M. (2002). La cooperación entre sinapsis independientes del hipocampo está controlada por la captación de glutamato. *Nat. Neurosci.* 5, 325-331. doi: 10.1038/nn825
- Aztely, F., Erdemli, G., y Kullmann, D. M. (1997). Extrasynaptic glutamate spillover in the hippocampus: dependence on temperature and the role of active glutamate uptake. *Neuron* 18, 281-293. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80268-8
- Augusto, E., Matos, M., Sévigny, J., El-Tayeb, A., Bynoe, M. S., Müller, C. E., et al. (2013). La formación de adenosina mediada por la ecto-5'-nucleotidasa (CD73) es crítica para las funciones del receptor A_{2A} de adenosina estriatal. *J. Neurosci.* 33, 11390-11399. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5817-12.2013
- Banasr, M., y Duman, R. S. (2008). La pérdida glial en la corteza prefrontal es suficiente para inducir comportamientos de tipo depresivo. *Biol. Psychiatry* 64, 863-870. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.008
- Batalha, V. L., Pego, J. M., Fontinha, B. M., Costenla, A. R., Valadas, J. S., Baqi, Y., et al. (2013). El bloqueo del receptor de adenosina A_{2A} revierte los déficits inducidos por el estrés en el hipocampo y restaura la oscilación circadiana de la corticosterona. *Mol. Psychiatry* 18, 320-331. doi: 10.1038/mp.2012.8
- Bechtholt-Gompf, A. J., Walther, H. V., Adams, M. A., Carlezon, W. A., Jr., Ongür, D., y Cohen, B. M. (2010). El bloqueo de la captación de glutamato astrocítico en ratas induce signos de anhedonia y deterioro de la memoria espacial. *Neuropsychopharmacology* 35, 2049-2059. doi: 10.1038/npp.2010.74
- Bennett, M. R. (2007). Synaptic P2X7 receptor regenerative-loop hypothesis for depression. *Aust. N Z J Psychiatry* 41, 563-571. doi: 10.1080/00048670701399994
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., et al. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 47, 351-354. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9
- Berton, O., Hahn, C. G., y Thase, M. E. (2012). ¿Nos estamos acercando a modelos traslacionales válidos para la depresión mayor? *Science* 338, 75-79. doi: 10.1126/science.1222940
- Bezzi, P., Gunderson, V., Galbete, J. L., Seifert, G., Steinhäuser, C., Pilati, E., et al. (2004). Los astrocitos contienen un compartimento vesicular que es competente para la exocitosis regulada de glutamato. *Nat. Neurosci.* 7, 613-620. doi: 10.1038/nn1246
- Biber, K., Neumann, H., Inoue, K., y Boddeke, H. W. (2007). Las señales neuronales "On" y "Off" controlan la microglía. *Trends Neurosci.* 30, 596-602. doi: 10.1016/j.tins.2007.08.007
- Bushong, E. A., Martone, M. E., Jones, Y. Z., y Ellisman, M. H. (2002). Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *J. Neurosci.* 22, 183-192.
- Cao, X., Li, L. P., Wang, Q., Wu, Q., Hu, H. H., Zhang, M., et al. (2013). El ATP derivado de los astrocitos modula los comportamientos de tipo depresivo. *Nat. Med.* 19, 773-777. doi: 10.1038/nm.3162
- Castrén, E. (2014). Neurotrofinas y trastornos psiquiátricos. *Handb. Exp. Pharmacol.* 220, 461-479. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_17
- Cherry, J. D., Olschowka, J. A., y O'Banion, M. K. (2014). ¿Son las microglías en "reposo" más "m2"? *Front. Immunol.* 5:594. doi: 10.3389/fimmu.2014.00594
- Choudary, P. V., Molnar, M., Evans, S. J., Tomita, H., Li, J. Z., Vawter, M. P., et al. (2005). Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 15653-15658. doi: 10.1073/pnas.0507901102
- Chung, Y. C., Kim, S. R., Park, J. Y., Chung, E. S., Park, K. W., Won, S. Y., et al. (2011). La fluoxetina previene la pérdida de neuronas dopaminérgicas inducida por el MPTP mediante la inhibición de la activación microglial. *Neuropharmacology* 60, 963-974. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.043
- Coelho, J. E., Alves, P., Canas, P. M., Valadas, J. S., Schmidt, T., Batalha, V. L., et al. (2014). Sobreexpresión de los receptores de adenosina A_{2A} en ratas: efectos sobre la depresión, la locomoción y la ansiedad. *Front. Psychiatry* 5:67. doi: 10.3389/fpsy.2014.00067
- Cornell-Bell, A. H., Finkbeiner, S. M., Cooper, M. S., y Smith, S. J. (1990). El glutamato induce ondas de calcio en astrocitos cultivados: señalización glial de largo alcance. *Science* 247, 470-473. doi: 10.1126/science.1967852
- Corona, A. W., Huang, Y., O'Connor, J. C., Dantzer, R., Kelley, K. W., Popovich, P. G., et al. (2010). La deficiencia del receptor de fractalina (CX3CR1) sensibiliza a los ratones a los cambios de comportamiento inducidos por el lipopolisacárido. *J. Neuroinflammation* 7:93. doi: 10.11742-2094-7-93
- Coryell, W., y Young, E. A. (2005). Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66, 412-417. doi: 10.4088/jcp.v66n0401

- Costello, D. A., Lyons, A., Denieffe, S., Browne, T. C., Cox, F. F., y Lynch, M. A. (2011). La potenciación a largo plazo está deteriorada en ratones deficientes en la glicoproteína de membrana CD200: un papel para la activación del receptor Toll-like. *J. Biol. Chem.* 286, 34722-34732. doi: 10.1074/jbc.M111.280826
- Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., y Everall, I. P. (2002). Reducción del tamaño neuronal y de la densidad de las células gliales en el área 9 del córtex prefrontal dorsolateral en sujetos con trastorno depresivo mayor. *Cereb. Cortex* 12, 386-394. doi: 10.1093/cercor/12.4.386
- Cristovão, G., Pinto, M. J., Cunha, R. A., Almeida, R. D. y Gomes, C. A. (2014). La activación de la microglía refuerza la formación de sinapsis. *Front. Cell. Neurosci.* 8:153. doi: 10.3389/fncel.2014.00153
- Crunelli, V., Carmignoto, G., y Steinhäuser, C. (2015). Nuevas dianas astrocitarias: nuevas vías para el tratamiento terapéutico de la epilepsia. *Neuroscientist* 21, 62-83. doi: 10.1177/1073858414523320
- Cunha, R. A. (2001). Regulación de la vía de la ecto-nucleotidasa en los terminales nerviosos del hipocampo de rata. *Neurochem. Res.* 26, 979-991. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740334.x
- Cunha, R. A. (2008). Diferentes fuentes celulares y diferentes funciones de la adenosina: Una inhibición mediada por el receptor₁ a través de la transmisión de volumen impulsada por los astrocitos y una facilitación de la plasticidad mediada por el receptor A_{2A} restringido por la sinapsis. *Neurochem. Int.* 52, 65-72. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.026
- Cunha, G. M., Canas, P. M., Oliveira, C. R., y Cunha, R. A. (2006). Incremento de la densidad y efecto sinaptoprotector de los receptores A_{2A} de adenosina ante el estrés subcrónico de restricción. *Neuroscience* 141, 1775-1781. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.05.024
- Cunha, R. A., Ferré, S., Vaugeois, J. M., y Chen, J. F. (2008). Potencial interés terapéutico de los receptores de adenosina A_{2A} en los trastornos psiquiátricos. *Curr. Pharm. Des.* 14, 1512-1524. doi: 10.2174/138161208784480090
- Cunha, R. A., Vizi, E. S., Ribeiro, J. A., y Sebastião, A. M. (1996). Liberación preferencial de ATP y su catabolismo extracelular como fuente de adenosina en la estimulación de alta pero no de baja frecuencia de rodajas de hipocampo de rata. *J. Neurochem.* 67, 2180-2187. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67052180.x
- Czeh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C., y Fuchs, E. (2006). La plasticidad astrogliar en el hipocampo se ve afectada por el estrés psicosocial crónico y el tratamiento con fluoxetina concomitante. *Neuropsychopharmacology* 31, 1616-1626. doi: 10.1038/sj.npp.1300982
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., y Kelley, K. W. (2008). De la inflamación a la enfermedad y la depresión: cuando el sistema inmunitario subyuga al cerebro. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- Decrock, E., De Bock, M., Wang, N., Bultynck, G., Giaume, C., Naus, C. C., et al. (2015). Las vías de señalización de la anexina y la pannexina, ¿un plano arquitectónico para la fisiología y la patología del SNC? *Cell. Mol. Life Sci.* 72, 2823-2851. doi: 10.1007/s00018-015-1962-7
- de Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463-475. doi: 10.1038/nrn1683
- Diamond, J. S. (2001). Neuronal glutamate transporters limitate activation of NMDA receptores por derrame de neurotransmisores en las células piramidales CA1. *J. Neurosci.* 21, 8328-8338.
- Duman, R. S., y Aghajanian, G. K. (2012). Disfunción sináptica en la depresión: posibles objetivos terapéuticos. *Science* 338, 68-72. doi: 10.1126/science.1222939
- Duric, V., Banasr, M., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton, S. S., Overholser, J. C., et al. (2013). Alteración de la expresión de genes relacionados con la sinapsis y el glutamato en el hipocampo post-mortem de sujetos deprimidos. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 69-82. doi: 10.1017/S1461145712000016
- Ernst, C., Nagy, C., Kim, S., Yang, J. P., Deng, X., Hellstrom, I. C., et al. (2011). Disfunción de las anexinas 30 y 43 de los astrocitos en la corteza prefrontal lateral dorsal de los suicidas. *Biol. Psychiatry* 70, 312-319. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.03.038
- Etiévant, A., Oosterhof, C., Bétry, C., Abrial, E., Novo-Perez, M., Rovera, R., et al. (2015). Control astrogliar de los efectos antidepresivos de la estimulación cerebral profunda de la corteza prefrontal. *EBioMedicine* 2, 896-906. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.06.023
- Färber, K., Pannasch, U., y Kettenmann, H. (2005). La dopamina y la noradrenalina controlan funciones distintas en las células microgliales de los roedores. *Mol. Cell. Neurosci.* 29, 128-138. doi: 10.1016/j.mcn.2005.01.003
- Fellin, T., Pascual, O., Gobbo, S., Pozzan, T., Haydon, P. G., y Carmignoto, G. (2004). Sincronía neuronal mediada por el glutamato astrocítico a través de

- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., et al. (2013). Carga de los trastornos depresivos por país, sexo, edad y año: resultados del estudio de la carga mundial de la enfermedad 2010. *PLoS Med.* 10:e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547
- Feyissa, A. M., Chandran, A., Stockmeier, C. A., y Karolewicz, B. (2009). Niveles reducidos de las subunidades NR2A y NR2B del receptor NMDA y PSD-95 en la corteza prefrontal en la depresión mayor. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 70-75. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.005
- Figley, C. R., y Stroman, P. W. (2011). The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. *Eur. J. Neurosci.* 33, 577-588. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07584.x
- Fontainhas, A. M., Wang, M., Liang, K. J., Chen, S., Mettu, P., Damani, M., et al. (2011). La morfología y el comportamiento dinámico de la microglía están regulados por la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica ionotrópica. *PLoS One* 6:e15973. doi: 10.1371/journal.pone.0015973
- Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P., y Vaugeois, J. M. (2005). Adenosine and brain function. *Int. Rev. Neurobiol.* 63, 191-270. doi: 10.1016/S0074-7742(05)63007-3
- Genoud, C., Quairiaux, C., Steiner, P., Hirling, H., Welker, E., y Knott, G. W. (2006). Plasticidad de la cobertura astrocítica y la expresión del transportador de glutamato en la corteza del ratón adulto. *PLoS Biol.* 4:e343. doi: 10.1371/journal.pbio.0040343
- George, J., Gonçalves, F. Q., Cristóvão, G., Rodrigues, L., Meyer Fernandes, J. R., Gonçalves, T., et al. (2015). Diferentes señales de peligro impactan de manera diferente en la proliferación microglial a través de alteraciones de la liberación de ATP y del metabolismo extracelular. *Glia* 63, 1636-1645. doi: 10.1002/glia.22833
- Gilbert-Juan, J., Varea, E., Guirado, R., Blasco-Ibáñez, J. M., Crespo, C., y Nacher, J. (2012). Alteraciones en la expresión de PSA-NCAM y proteínas sinápticas en la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes con trastornos psiquiátricos. *Neurosci. Lett.* 530, 97-102. doi: 10.1016/j.neulet.2012.09.032
- Gittins, R. A., y Harrison, P. J. (2011). Un estudio morfométrico de la glía y las neuronas en la corteza cingulada anterior en el trastorno del estado de ánimo. *J. Affect. Disord.* 133, 328-332. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.042
- Gomes, C., Ferreira, R., George, J., Sanches, R., Rodrigues, D. I., Gonçalves, N., et al. (2013). La activación de las células microgliales desencadena una liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) induciendo su proliferación de manera dependiente del receptor de adenosina A_{2A}: El bloqueo del receptor A_{2A} impide la liberación de BDNF y la proliferación de la microglía. *J. Neuroinflammation* 10:16. doi: 10.1186/1742-2094-10-16
- Grabe, H. J., Ahrens, N., Rose, H. J., Kessler, C., y Freyberger, H. J. (2001). Factor neurotrófico S100 beta en la depresión mayor. *Neuropsychobiología* 44, 88-90. doi: 10.1159/000054922
- Gray, J. D., Milner, T. A., y McEwen, B. S. (2013). Plasticidad dinámica: el papel de los glucocorticoides, el factor neurotrófico derivado del cerebro y otros factores tróficos. *Neuroscience* 239, 214-227. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034
- Gyekis, J. P., Yu, W., Dong, S., Wang, H., Qian, J., Kota, P., et al. (2013). No hay asociación de variantes genéticas en el BDNF con la depresión mayor: un análisis basado en meta y genes. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 162B, 61-70. doi: 10.1002/ajmg.b.32122
- Haber, M., Zhou, L., y Murai, K. K. (2006). Cooperative astrocyte and dendritic spine dynamics at hippocampal excitatory synapses. *J. Neurosci.* 26, 8881-8891. doi: 10.1523/jneurosci.1302-06.2006
- Halassa, M. M., Fellin, T., y Haydon, P. G. (2007). The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol. Med.* 13, 54-63. doi: 10.1016/j.molmed.2006.12.005
- Halassa, M. M., Florian, C., Fellin, T., Munoz, J. R., Lee, S. Y., Abel, T., et al. (2009). La modulación astrocítica de la homeostasis del sueño y las consecuencias cognitivas de la pérdida de sueño. *Neuron* 61, 213-219. doi: 10.1016/j.neuron.2008.11.024
- Hanisch, U. K., y Kettenmann, H. (2007). Microglia: células sensoras activas y efectoras versátiles en el cerebro normal y patológico. *Nat. Neurosci.* 10, 1387-1394. doi: 10.1038/nn1997
- Haydon, P. G., y Carmignoto, G. (2006). Control astrocitario de la transmisión sináptica y del acoplamiento neurovascular. *Physiol. Rev.* 86, 1009-1031. doi: 10.1152/physrev.00049.2005

- Henneberger, C., Papouin, T., Oliet, S. H., y Rusakov, D. A. (2010). La potenciación a largo plazo depende de la liberación de D-serina de los astrocitos. *Nature* 463, 232-236. doi: 10.1038/nature08673
- Hertz, L., Rothman, D. L., Li, B., y Peng, L. (2015). La estimulación crónica con IRS de los receptores 5-HT2B astrocíticos cambia múltiples expresiones/ediciones de genes y el metabolismo del glutamato, la glucosa y el glucógeno: un posible cambio de paradigma. *Front. Behavior. Neurosci.* 9:25. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00025
- Hines, D. J., Schmitt, L. I., Hines, R. M., Moss, S. J. y Haydon, P. G. (2013). Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling. *Transl. Psychiatry* 3:e212. doi: 10.1038/tp.2012.136
- Hinwood, M., Tynan, R. J., Charnley, J. L., Beynon, S. B., Day, T. A., y Walker, F. R. (2013). Remodelación de la corteza prefrontal inducida por el estrés crónico: reorganización estructural de la microglía y efecto inhibitorio de la minociclina. *Cereb. Cortex* 23, 1784-1797. doi: 10.1093/cercor/bhs151
- Hoshiko, M., Arnoux, I., Avignone, E., Yamamoto, N., y Audinat, E. (2012). La deficiencia del receptor microglial CX3CR1 perjudica el desarrollo funcional postnatal de las sinapsis talamocorticales en la corteza de barril. *J. Neurosci.* 32, 15106-15111. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1167-12.2012
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., y Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1 and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 71, 171-186. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Iwata, M., Shirayama, Y., Ishida, H., Hazama, G. I., y Nakagome, K. (2011). Hippocampal astrocytes are necessary for antidepressant treatment of learned helplessness rats. *Hippocampus* 21, 877-884. doi: 10.1002/hipo.20803
- Ji, K., Akgul, G., Wollmuth, L. P., y Tsirka, S. E. (2013). La microglía regula activamente el número de sinapsis funcionales. *PLoS One* 8:e56293. doi: 10.1371/journal.pone.0056293
- John, C. S., Smith, K. L., Van't Veer, A., Gompf, H. S., Carlezon, W. A., Jr, B. M., et al. (2012). Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology* 37, 2467-2475. doi: 10.1038/npp.2012.105
- Jourdain, P., Bergersen, L. H., Bhaukaurally, K., Bezzi, P., Santello, M., Domercq, M., et al. (2007). La exocitosis de glutamato de los astrocitos controla la fuerza sináptica. *Nat. Neurosci.* 10, 331-339. doi: 10.1038/nn1849
- Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A., Licznarski, P., et al. (2012). Disminución de la expresión de los genes relacionados con la sinapsis y la pérdida de sinapsis en el trastorno depresivo mayor. *Nat. Med.* 18, 1413-1417. doi: 10.1038/nm.2886
- Kaster, M. P., Machado, N. J., Silva, H. B., Nunes, A., Ardaís, A. P., Santana, M., et al. (2015). La cafeína actúa a través de los receptores neuronales de adenosina A_{2A} para prevenir la disfunción del estado de ánimo y la memoria desencadenada por el estrés crónico. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 112, 7833-7838. doi: 10.1073/pnas.1423088112
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 289, 3095-3105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095
- Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., y Verkhratsky, A. (2011). Fisiología de la microglía. *Physiol. Rev.* 91, 461-553. doi: 10.1152/physrev.00011.2010
- Kettenmann, H., Kirchhoff, F., y Verkhratsky, A. (2013). Microglia: nuevas funciones para el extractor sináptico. *Neuron* 77, 10-18. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.023
- Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., y Fagundes, C. P. (2015). Inflamación: la depresión aviva las llamas y se da un festín con el calor. *Am. J. Psychiatry* 172, 1075-1091. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15020152
- Koizumi, S., Fujishita, K., Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., e Inoue, K. (2003). Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 11023-11028. doi: 10.1073/pnas.1834448100
- Kong, H., Sha, L. L., Fan, Y., Xiao, M., Ding, J. H., Wu, J., et al. (2009). Requisito de AQP4 para la eficacia antidepressiva de la fluoxetina: implicación en la neurogénesis del hipocampo adulto. *Neuropsychopharmacology* 34, 1263-1276. doi: 10.1038/npp.2008.185
- Kong, H., Zeng, X. N., Fan, Y., Yuan, S. T., Ge, S., Xie, W. P., et al. (2014). Aquaporin-4 knockout exacerba la depresión inducida por la corticosterona mediante la inhibición de la función de los astrocitos y la neurogénesis del hipocampo. *CNS Neurosci. Ther.* 20, 391-402. doi: 10.1111/cns.12222
- Krabbe, G., Matyash, V., Pannasch, U., Mamer, L., Boddeke, H. W., y Kettenmann, H. (2012). La activación de los receptores de serotonina

promueve la

- Rial et al. (2011). La motilidad inducida por la lesión, pero atenúa la actividad fagocítica. *Brain Behavior. Immun.* 26, 419-428. doi: 10.1016/j.bbi.2011.12.002
- Kreisel, T., Frank, M. G., Licht, T., Reshef, R., Ben-Menachem-Zidon, O., Baratta, M. V., et al. (2014). Las alteraciones dinámicas de la microglía subyacen al comportamiento depresivo inducido por el estrés y a la supresión de la neurogénesis. *Mol. Psychiatry* 19, 699-709. doi: 10.1038/mp.2013.155
- Krishnan, V., y Nestler, E. J. (2008). La neurobiología molecular de la depresión. *Nature* 455, 894-902. doi: 10.1038/nature07455
- Lesch, K. P., y Waider, J. (2012). La serotonina en la modulación de la plasticidad neuronal y redes: implicaciones para los trastornos del neurodesarrollo. *Neuron* 76, 175-191. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.013
- Li, N., Lee, B., Liu, R. J., Banasr, M., Dwyer, J. M., Iwata, M., et al. (2010). La formación de sinapsis dependiente de mTOR subyace a los rápidos efectos antidepressivos de los antagonistas del NMDA. *Science* 329, 959-964. doi: 10.1126/science.1190287
- Li, N., Liu, R. J., Dwyer, J. M., Banasr, M., Lee, B., Son, H., et al. (2011). Los antagonistas del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato revierten rápidamente los déficits conductuales y sinápticos causados por la exposición crónica al estrés. *Biol. Psychiatry* 69, 754-761. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015
- Li, P., Rial, D., Canas, P. M., Yoo, J. H., Li, W., Zhou, X., et al. (2015). La activación optogenética de la señalización intracelular del receptor de adenosina A_{2A} en el hipocampo es suficiente para desencadenar la fosforilación de CREB y deteriorar la memoria. *Mol. Psychiatry* 20, 1339-1349. doi: 10.1038/mp.2014.182
- Lima, A., Sardinha, V. M., Oliveira, A. F., Reis, M., Mota, C., Silva, M. A., et al. (2014). La patología de los astrocitos en la corteza prefrontal deteriora la función cognitiva de las ratas. *Mol. Psychiatry* 19, 834-841. doi: 10.1038/mp.2013.182
- Liu, W. X., Wang, J., Xie, Z. M., Xu, N., Zhang, G. F., Jia, M., et al. (2015). La regulación del transportador de glutamato 1 a través de la señalización BDNF-TrkB desempeña un papel en los efectos antiapoptóticos y antidepressivos de la ketamina en el modelo de estrés crónico impredecible de la depresión. *Psychopharmacology (Berl)* doi: 10.1007/s00213-015-4128-2 [Epub ahead of print].
- Lucas, M., Mirzaei, F., Pan, A., Okereke, O. I., Willett, W. C., O'Reilly, E. J., et al. (2011). Café, cafeína y riesgo de depresión entre las mujeres. *Arch. Intern. Med.* 171, 1571-1578. doi: 10.1001/archinternmed.2011.427
- Lucas, M., O'Reilly, E. J., Pan, A., Mirzaei, F., Willett, W. C., Okereke, O. I., et al. (2014). El café, la cafeína y el riesgo de suicidio consumado: resultados de tres cohortes prospectivas de adultos estadounidenses. *World J. Biol. Psychiatry* 15, 377-386. doi: 10.3109/15622975.2013.795243
- Luongo, L., Guida, F., Imperatore, R., Napolitano, F., Gatta, L., Cristino, L., et al. (2014). El receptor de adenosina A₁ como un nuevo actor en la fisiología de la microglía. *Glia* 62, 122-132. doi: 10.1002/glia.22592
- Lynch, M. A. (2009). El perfil multifacético de la microglía activada. *Mol. Neurobiol.* 40, 139-156. doi: 10.1007/s12035-009-8077-9
- Machado-Vieira, R., Manji, H. K., y Zarate, C. A. (2009). El papel de la sinapsis glutamatérgica tripartita en la fisiopatología y la terapéutica de los trastornos del estado de ánimo. *Neuroscientist* 15, 525-539. doi: 10.1177/1073858409336093
- Madrigal, J. L., Leza, J. C., Polak, P., Kalinin, S., y Feinstein, D. L. (2009). La MCP-1 derivada de los astrocitos media los efectos neuroprotectores de la noradrenalina. *J. Neurosci.* 29, 263-267. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4926-08.2009
- Magariños, A. M., Verdugo, J. M., y McEwen, B. S. (1997). El estrés crónico altera la estructura de los terminales sinápticos en el hipocampo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 14002-14008. doi: 10.1073/pnas.94.25.14002
- Magistretti, P. J., Pellerin, L., Rothman, D. L., y Shulman, R. G. (1999). Energía bajo demanda. *Science* 283, 496-497. doi: 10.1126/science.283.5401.496
- Marzo, A., Bai, J., y Otani, S. (2009). Regulación de la neuroplasticidad por la noradrenalina en el cerebro de los mamíferos. *Curr. Neuropharmacol.* 7, 286-295. doi: 10.2174/157015909790031193
- Matos, M., Augusto, E., Agostinho, P., Cunha, R. A., y Chen, J. F. (2013). Interacción antagonista entre los receptores A_{2A} de adenosina y la Na⁺/K⁺-ATPasa-α2 que controla la captación de glutamato en los astrocitos. *J. Neurosci.* 33, 18492-18502. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1828-13.2013
- Matos, M., Shen, H. Y., Augusto, E., Wang, Y., Wei, C. J., Wang, Y. T., et al. (2015). La supresión de los receptores de adenosina A_{2A} de los astrocitos interrumpe la homeostasis del glutamato que conduce a un deterioro psicomotor y cognitivo: relevancia para la esquizofrenia. *Biol. Psychiatry* 78, 763-774. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.026
- McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G., y Miller, M. M. (2012). Estrés y ansiedad: plasticidad estructural y regulación epigenética como consecuencia del estrés de neurofarmacología. *Neuropharmacology* 62, 101-114. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.014

- Medina, A., Watson, S. J., Bunney, W., Jr., Myers, R. M., Schatzberg, A., Barchas, J., et al. (2015). Evidencia de alteraciones de la función sincitial glial en el trastorno depresivo mayor. *J. Psychiatr. Res.* 72, 15-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.10.010
- Meyer, R. M., Burgos-Robles, A., Liu, E., Correia, S. S., y Goossens, K. A. (2014). A ghrelin-growth hormone axis drives stress-induced vulnerability to enhanced fear. *Mol. Psychiatry* 19, 1284-1294. doi: 10.1038/mp.2013.135
- Miguel-Hidalgo, J. J., Baucom, C., Dilley, G., Overholser, J. C., Meltzer, H. Y., Stockmeier, C. A., et al. (2000). Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguish young from older adults in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 48, 861-873. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00999-9
- Miguel-Hidalgo, J. J., Waltzer, R., Whittom, A. A., Austin, M. C., Rajkowska, G., y Stockmeier, C. A. (2010). Glial and glutamatergic markers in depression, alcoholism and their comorbidity. *J. Affect. Disord.* 127, 230-240. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.003
- Miguel-Hidalgo, J. J., Wilson, B. A., Hussain, S., Meshram, A., Rajkowska, G., y Stockmeier, C. A. (2014). Reducción de la inmunomarcación de la conexina 43 en la corteza orbitofrontal en la dependencia del alcohol y la depresión. *J. Psychiatr. Res.* 55, 101-109. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.007
- Milior, G., Lecours, C., Samson, L., Bisht, K., Poggini, S., Pagani, F., et al. (2015). La deficiencia del receptor Fractalkine deteriora la capacidad de respuesta microglial y neuronal al estrés crónico. *Brain Behav. Immun.* doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.024 [Epub ahead of print].
- Müller, N., y Schwarz, M. J. (2007). La alteración inmunomediada de la serotonina y el glutamato: hacia una visión integrada de la depresión. *Mol. Psychiatry* 12, 988-1000. doi: 10.1038/sj.mp.4002006
- Murphy-Royal, C., Dupuis, J. P., Varela, J. A., Panatier, A., Pinson, B., Baufreton, J., et al. (2015). La difusión superficial de los transportadores de glutamato astrocíticos da forma a la transmisión sináptica. *Nat. Neurosci.* 18, 219-226. doi: 10.1038/nn.3901
- Nagy, C., Suderman, M., Yang, J., Szyf, M., Mechawar, N., Ernst, C., et al. (2015). Anomalías astrocíticas y patrones globales de metilación del ADN en la depresión y el suicidio. *Mol. Psychiatry* 20, 320-328. doi: 10.1038/mp.2014.21
- Nedergaard, M. (1994). Señalización directa de los astrocitos a las neuronas en cultivos de células cerebrales de mamíferos. *Science* 263, 1768-1771. doi: 10.1126/science.8134839
- Newman, E. A. (2003). Inhibición de las neuronas por las células gliales mediante la liberación de ATP. *J. Neurosci.* 23, 1659-1666.
- Oberheim, N. A., Wang, X., Goldman, S., y Nedergaard, M. (2006). La complejidad astrocítica distingue al cerebro humano. *Trends Neurosci.* 29, 547-553. doi: 10.1016/j.tins.2006.08.004
- Ogata, K., y Kosaka, T. (2002). Structural and quantitative analysis of astrocytes in the mouse hippocampus. *Neuroscience* 113, 221-233. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00041-6
- Oliveira, J. F., Sardinha, V. M., Guerra-Gomes, S., Araque, A., y Sousa, N. (2015). ¿Las estrellas gobiernan nuestras acciones? La participación de los astrocitos en el comportamiento de los roedores. *Trends Neurosci.* 38, 535-549. doi: 10.1016/j.tins.2015.07.006
- Omrani, A., Melone, M., Bellesi, M., Safiulina, V., Aida, T., Tanaka, K., et al. (2009). Up-regulation of GLT-1 severely impairs LTD at mossy fibre-CA3 synapses. *J. Physiol. Lond.* 587, 4575-4588. doi: 10.1111/jphysiol.2009.177881
- Ongür, D., Drevets, W. C., y Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 95, 13290-13295. doi: 10.1073/pnas.95.22.13290
- Panatier, A., Theodosis, D. T., Mothet, J. P., Touquet, B., Pollegioni, L., Poulain, D. A., et al. (2006). Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell* 125, 775-784. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.051
- Pangrsic, T., Potokar, M., Stenovec, M., Kreft, M., Fabbretti, E., Nistri, A., et al. (2007). Exocytotic release of ATP from cultured astrocytes. *J. Biol. Chem.* 282, 28749-28758. doi: 10.1074/jbc.m700290200
- Pankratov, Y., y Lalo, U. (2015). Role for astroglial $\alpha 1$ -adrenoreceptors in gliotransmission and control of synaptic plasticity in the neocortex. *Front. Cell. Neurosci.* 9:230. doi: 10.3389/fncel.2015.00230
- Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., et al. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333, 1456-1458. doi: 10.1126/science.1202529
- Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., III, Lafaille, J. J., et al. (2013). La microglía promueve la formación de sinapsis dependiente del aprendizaje a través del factor neurotrófico derivado del cerebro. *Cell* 155, 1596-1609. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.030
- Parpura, V., Basarsky, T. A., Liu, F., Jęftinija, K., Jęftinija, S., y Haydon, P. G. (1994). Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature* 369, 744-747. doi: 10.1038/369744a0
- Pascual, O., Ben Achour, S., Rostaing, P., Triller, A., y Bessis, A. (2012). Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 109, 197-205. doi: 10.1073/pnas.1111098109
- Pascual, O., Casper, K. B., Kubera, C., Zhang, J., Revilla-Sánchez, R., Sul, J. Y., et al. (2005). Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science* 310, 113-116. doi: 10.1126/science.1116916
- Pellerin, L., Bouzier-Sore, A. K., Aubert, A., Serres, S., Merle, M., Costalat, R., et al. (2007). Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* 55, 1251-1262. doi: 10.1002/glia.20528
- Peng, L., Verkhratsky, A., Gu, L., y Li, B. (2015). Dirigirse a los astrocitos en la depresión mayor. *Expert. Rev. Neurother.* 15, 1299-1306. doi: 10.1586/14737175.2015.1095094
- Perea, G., y Araque, A. (2007). Los astrocitos potencian la liberación de transmisores en las sinapsis del hipocampo. *Science* 317, 1083-1086. doi: 10.1126/science.1144640
- Perea, G., Boyden, E. S., y Sur, M. (2014). Optogenetic astrocyte
- La activación modula la selectividad de respuesta de las neuronas de la corteza visual *in vivo*. *Nat. Commun.* 5:3262. doi: 10.1038/ncomms4262
- Perry, V. H., y Gordon, S. (1988). Macrophages and microglia in the nervous system. *Trends Neurosci.* 11, 273-277. doi: 10.1016/0166-2236(88)90110-5
- Petzold, G. C., Albeanu, D. F., Sato, T. F., y Murthy, V. N. (2008). Coupling of La actividad neural al flujo sanguíneo en los glomérulos olfativos está mediada por las vías astrocíticas. *Neuron* 58, 897-910. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.029
- Pilc, A., Wieron'ska, J. M., y Skolnick, P. (2013). Antidepresivos basados en el glutamato: psicofarmacología preclínica. *Biol. Psychiatry* 73, 1125-1132. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.021
- Pinto-Duarte, A., Coelho, J. E., Cunha, R. A., Ribeiro, J. A., y Sebastião, A. M. (2005). Adenosine A_{2A} receptors control the extracellular levels of adenosine through modulation of nucleoside transporters activity in the rat hippocampus. *J. Neurochem.* 93, 595-604. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03071.x
- Pocock, J. M., y Kettenmann, H. (2007). Receptores de neurotransmisores en microglia. *Trends Neurosci.* 30, 527-535. doi: 10.1016/j.tins.2007.07.007
- Radley, J. J., Rocher, A. B., Miller, M., Janssen, W. G., Liston, C., Hof, P. R., et al. (2006). Repeating stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 16, 313-320. doi: 10.1093/cercor/bhi104
- Raison, C. L., Capuron, L., y Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 27, 24-31. doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
- Raivich, G. (2005). Como policías de guardia: el papel activo de la microglía en reposo. *Trends Neurosci.* 28, 571-573. doi: 10.1016/j.tins.2005.09.001
- Rajkowska, G., Hughes, J., Stockmeier, C. A., Javier Miguel-Hidalgo, J., y Maciag, D. (2013). La cobertura de los vasos sanguíneos por los endfeet astrocíticos se reduce en el trastorno depresivo mayor. *Biol. Psychiatry* 73, 613-621. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.024
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., et al. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 45, 1085-1098. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00041-4
- Rajkowska, G., y Stockmeier, C. A. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr. Drug Targets* 14, 1225-1236. doi: 10.2174/13894501113149990156
- Rebola, N., Simões, A. P., Canas, P. M., Tomé, A. R., Andrade, G. M., Barry, C. E., et al. (2011). Los receptores de adenosina A_{2A} controlan la neuroinflamación y la consiguiente disfunción neuronal del hipocampo. *J. Neurochem.* 117, 100-111. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07178.x
- Rodríguez, R. J., Tomé, A. R., y Cunha, R. A. (2015). El ATP como señal de peligro multiobjetivo en el cerebro. *Front. Neurosci.* 9:148. doi: 10.3389/fnins.2015.00148
- Ros-Bernal, F., Hunot, S., Herrero, M. T., Parnadeau, S., Corvol, J. C., Lu, L., et al. (2011). Los receptores glucocorticoides microgliales juegan un papel fundamental en la regulación de la neurodegeneración dopaminérgica en el parkinsonismo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 108, 6632-6637. doi: 10.1073/pnas.1017820108
- Rose, C. F., Verkhratsky, A., y Parpura, V. (2013). Astrocyte glutamine synthetase: pivotal in health and disease. *Biochem. Soc. Trans.* 41, 1518-1524.

- Rouach, N., Koulakoff, A., Abudara, V., Willecke, K., y Giaume, C. (2008). Las redes metabólicas astrogiales sostienen la transmisión sináptica del hipocampo. *Science* 322, 1551-1555. doi: 10.1126/science.1164022
- Roumier, A., Béchade, C., Poncer, J. C., Smalla, K. H., Tomasello, E., Vivier, E., et al. (2004). Deterioro de la función sináptica en el ratón microglial deficiente en KARAP/DAP12. *J. Neurosci.* 24, 11421-11428. doi: 10.1523/jneurosci.2251-04.2004
- Sanacora, G., y Banasr, M. (2013). De la fisiopatología a los nuevos fármacos antidepressivos: contribuciones gliales a la patología y al tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. *Biol. Psychiatry* 73, 1172-1179. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.032
- Schafer, D. P., Lehrman, E. K., Kautzman, A. G., Koyama, R., Mardinly, A. R., Yamasaki, R., et al. (2012). Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* 74, 691-705. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026
- Schafer, D. P., Lehrman, E. K., y Stevens, B. (2013). The "quad-partite" synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS. *Glia* 61, 24-36. doi: 10.1002/glia.22389
- Schipke, C. G., Heuser, I., y Peters, O. (2011). Los antidepressivos actúan sobre las células gliales: Los ISRS y la serotonina provocan la señalización de calcio de los astrocitos en la corteza prefrontal del ratón. *J. Psychiatr. Res.* 45, 242-248. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.06.005
- Schlicht, K., Büttner, A., Siedler, F., Scheffer, B., Zill, P., Eisenmenger, W., et al. (2007). Comparative proteomic analysis with postmortem prefrontal cortex tissues of suicide victims versus controls. *J. Psychiatr. Res.* 41, 493-501. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.04.006
- Schnieder, T. P., Trencsevska, I., Rosoklija, G., Stankov, A., Mann, J. J., Smiley, J., et al. (2014). Microglia de la materia blanca prefrontal en el suicidio. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 73, 880-890. doi: 10.1097/NEN.0000000000000107
- Schroeter, M. L., Abdul-Khalik, H., Krebs, M., Diefenbacher, A., y Blasig, I. E. (2008). Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J. Affect. Disord.* 111, 271-280. doi: 10.1016/j.jad.2008.03.005
- Scianni, M., Antonilli, L., Chece, G., Cristalli, G., Di Castro, M. A., Limatola, C., et al. (2013). Fractalkine (CX3CL1) enhancing hippocampal N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) function via D-serine and adenosine receptor type A2 (A2AR) activity. *J. Neuroinflammation* 10:108. doi: 10.11742-2094-10-108
- Sequeira, A., Mamdani, F., Ernst, C., Vawter, M. P., Bunney, W. E., Lebel, V., et al. (2009). Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS One* 4:e6585. doi: 10.1371/journal.pone.0006585
- Serchov, T., Clement, H. W., Schwarz, M. K., Iasevoli, F., Tosh, D. K., Idzko, M., et al. (2015). El aumento de la señalización a través de los receptores de adenosina A1, la privación del sueño, la imipramina y la ketamina inhiben el comportamiento depresivo a través de la inducción de homer1a. *Neuron* 87, 549-562. doi: 10.1016/j.neuron.2015.07.010
- Serrano, A., Haddjeri, N., Lacaille, J. C., y Robitaille, R. (2006). La activación de la red GABAérgica de las células gliales subyace a la depresión heterosináptica del hipocampo. *J. Neurosci.* 26, 5370-5382. doi: 10.1523/jneurosci.5255-05.2006
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miller, L., Rajkowska, G., et al. (2015). Papel de la densidad de la proteína translocadora, un marcador de neuroinflamación, en el cerebro durante los episodios depresivos mayores. *JAMA Psychiatry* 72, 268-275. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427
- Shao, W., Zhang, S. Z., Tang, M., Zhang, X. H., Zhou, Z., Yin, Y. Q., et al. (2013). Supresión de la neuroinflamación por los receptores astrocíticos de dopamina D2 a través de la α B-cristalina. *Nature* 494, 90-94. doi: 10.1038/nature.11748
- Si, X., Miguel-Hidalgo, J. J., O'Dwyer, G., Stockmeier, C. A., y Rajkowska, G. (2004). Reducciones dependientes de la edad en el nivel de proteína ácida fibrilar glial en la corteza prefrontal en la depresión mayor. *Neuropsychopharmacology* 29, 2088-2096. doi: 10.1038/sj.npp.1300525
- Śusarczyk, J., Trojan, E., Glombik, K., Budziszewska, B., Kubera, M., Lason, W., et al. (2015). El estrés prenatal es un factor de vulnerabilidad para la alteración de la morfología y la actividad biológica de las células de la microglia. *Front. Cell. Neurosci.* 9:82. doi: 10.3389/fncel.2015.00082
- Sousa, N., Cerqueira, J. J., y Almeida, O. F. (2008). Receptores de corticosteroides y neuroplasticidad. *Brain Res. Rev.* 57, 561-570. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.007
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F., y Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience* 97, 253-266. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00050-6
- Steiner, J., Bielau, H., Brisch, R., Danos, P., Ullrich, O., Mawrin, C., et al. (2008). Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J. Psychiatr. Res.* 42, 151-157. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.013
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., et al. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol. Psychiatry* 56, 640-650. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.022
- Stokes, L., Spencer, S. J., y Jenkins, T. A. (2015). Entender el papel de P2X7 en los trastornos afectivos - ¿son las células gliales los principales actores? *Front. Cell. Neurosci.* 9:258. doi: 10.3389/fncel.2015.00258
- Su, F., Yi, H., Xu, L., y Zhang, Z. (2015). Fluoxetina y S-citalopram inhiben la activación M1 y promueven la activación M2 de la microglia *in vitro*. *Neuroscience* 294, 60-68. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.02.028
- Sun, J. D., Liu, Y., Yuan, Y. H., Li, J., y Chen, N. H. (2012). Gap La disfunción de la unión en la corteza prefrontal induce comportamientos de tipo depresivo en ratas. *Neuropsychopharmacology* 37, 1305-1320. doi: 10.1038/npp.2011.319
- Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., et al. (2011). El transporte de lactato entre astrocitos y neuronas es necesario para la formación de la memoria a largo plazo. *Cell* 144, 810-823. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.018
- Theis, M., y Giaume, C. (2012). Connexin-based intercellular communication and astrocyte heterogeneity. *Brain Res.* 1487, 88-98. doi: 10.1016/j.brainres.2012.06.045
- Torres-Platas, S. G., Cruceanu, C., Chen, G. G., Turecki, G., y Mechawar, N. (2014). Evidencia de un aumento del cebado microglial y del reclutamiento de macrófagos en la materia blanca del cíngulo anterior dorsal de los suicidas deprimidos. *Brain Behavior. Immun.* 42, 50-59. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.007
- Torres-Platas, S. G., Hercher, C., Davoli, M. A., Maussion, G., Labonté, B., Turecki, G., et al. (2011). Hipertrofia astrocítica en la materia blanca del cíngulo anterior de suicidas deprimidos. *Neuropsychopharmacology* 36, 2650-2658. doi: 10.1038/npp.2011.154
- Torres-Platas, S. G., Nagy, C., Wakid, M., Turecki, G. y Mechawar, N. (2015). La proteína ácida fibrilar glial se expresa diferencialmente en regiones corticales y subcorticales en cerebros sanos y se regula a la baja en el tálamo y el núcleo caudado de los suicidas deprimidos. *Mol. Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2015.65 [publicación anticipada].
- Trang, T., Beggs, S., y Salter, M. W. (2012). Los receptores de ATP abren la puerta a la señalización de la microglía en el dolor neuropático. *Exp. Neurol.* 234, 354-361. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.11.012
- Tritsch, N. X., y Sabatini, B. L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76, 33-50. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.023
- Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Mizokoshi, A., Kohsaka, S., Salter, M. W., et al. (2003). Los receptores P2X4 inducidos en la microglía espinal abren la puerta a la alodinia táctil tras una lesión nerviosa. *Nature* 424, 778-783. doi: 10.1038/nature.01786
- Tsvetkov, E., Shin, R. M., y Bolshakov, V. Y. (2004). La captación de glutamato determina la especificidad de la vía de potenciación a largo plazo en el circuito neural del condicionamiento del miedo. *Neuron* 41, 139-151. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00800-6
- Tzanoulinou, S., Riccio, O., de Boer, M. W., y Sandi, C. (2014). Los cambios de comportamiento inducidos por el estrés peripuberal están asociados con la expresión alterada de los genes implicados en la excitación y la inhibición en la amígdala. *Transl. Psychiatry* 4:e410. doi: 10.1038/tp.2014.54
- van Calker, D., y Biber, K. (2005). The role of glial adenosine receptors in neural resilience and the neurobiology of mood disorders. *Neurochem. Res.* 30, 1205-1217. doi: 10.1007/s11064-005-8792-1

- Verkhatsky, A., Steardo, L., Parpura, V., y Montana, V. (2015). Potencial traslativo de los astrocitos en los trastornos cerebrales. *Prog. Neurobiol.* doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.003 [Epub ahead of print].
- Viswanathan, A., y Freeman, R. D. (2007). El acoplamiento neurometabólico en la corteza cerebral refleja la actividad sináptica más que la de los picos. *Nat. Neurosci.* 10, 1308-1312. doi: 10.1038/nn1977
- Volterra, A., y Meldolesi, J. (2005). Los astrocitos, de pegamento cerebral a elementos de comunicación: la revolución continúa. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 626-640. doi: 10.1038/nrn1722
- Wake, H., Moorhouse, A. J., Miyamoto, A., y Nabekura, J. (2013). Microglia: vigilando activamente y dando forma a la estructura y función del circuito neuronal. *Trends Neurosci.* 36, 209-217. doi: 10.1016/j.tins.2012.11.007
- Walker, A. K., Budac, D. P., Bisulco, S., Lee, A. W., Smith, R. A., Beenders, B., et al. (2013). El bloqueo de los receptores NMDA por la ketamina abroga el comportamiento depresivo inducido por el lipopolisacárido en ratones C57BL/6J. *Neuropsychopharmacologia* 38, 1609-1616. doi: 10.1038/npp.2013.71
- Wallraff, A., Köhling, R., Heinemann, U., Theis, M., Willecke, K., y Steinhäuser, C. (2006). The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus. *J. Neurosci.* 26, 5438-5447. doi: 10.1523/Jneurosci.0037-06.2006
- Wallraff, A., Odermatt, B., Willecke, K., y Steinhäuser, C. (2004). Distintos tipos de células astrogliales en el hipocampo difieren en el acoplamiento de unión de huecos. *Glia* 48, 36-43. doi: 10.1002/glia.20040
- Wong, W. T., Wang, M., y Li, W. (2011). Regulación de la microglía por la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica ionotrópica. *Neuron Glia Biol.* 7, 41-46. doi: 10.1017/S1740925X11000123
- Yang, Y., Ge, W., Chen, Y., Zhang, Z., Shen, W., Wu, C., et al. (2003). Contribución de los astrocitos a la potenciación a largo plazo del hipocampo mediante la liberación de D-serina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 15194-15199. doi: 10.1073/pnas.2431073100
- Ye, Y., Wang, G., Wang, H., y Wang, X. (2011). La infusión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) restauró la plasticidad astrocítica en el hipocampo de un modelo de rata de la depresión. *Neurosci. Lett.* 503, 15-19. doi: 10.1016/j.neulet.2011.07.055
- Yin, Y., Zhang, X., Li, Z., Deng, L., Jiao, G., Zhang, B., et al. (2013). El receptor β de glucocorticoides regula la activación de astrocitos mediada por lesiones y contribuye a la patogénesis del glioma a través de la modulación de la actividad transcripcional de β -catenina/TCF. *Neurobiol. Dis.* 59, 165-176. doi: 10.1016/j.nbd.2013.07.013
- Yirmiya, R., Rimmerman, N., y Reshef, R. (2015). La depresión como una enfermedad microglial. *Trends Neurosci.* 38, 637-658. doi: 10.1016/j.tins.2015.08.001
- Zarate, C. A., Jr., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., et al. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 856-864. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
- Zhan, Y., Paolicelli, R. C., Sforzini, F., Weinhard, L., Bolasco, G., Pagani, F., et al. (2014). La señalización deficiente entre las neuronas y la microglía da lugar a un deterioro de la conectividad funcional del cerebro y del comportamiento social. *Nat. Neurosci.* 17, 400-406. doi: 10.1038/nn.3641
- Zhang, J. M., Wang, H. K., Ye, C. Q., Ge, W., Chen, Y., Jiang, Z. L., et al. (2003). El ATP liberado por los astrocitos media la supresión heterosináptica dependiente de la actividad glutamatérgica. *Neuron* 40, 971-982. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00717-7
- Zhao, J., Bao, A. M., Qi, X. R., Kamphuis, W., Luchetti, S., Lou, J. S., et al. (2012). Expresión génica de marcadores de la vía del GABA y del glutamato en la corteza prefrontal de pacientes ancianos deprimidos no suicidas. *J. Affect. Disord.* 138, 494-502. doi: 10.1016/j.jad.2012.01.013

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de intereses.

Copyright © 2016 Rial, Lemos, Pinheiro, Duarte, Gonçalves, Real, Prediger, Gonçalves, Gomes, Canas, Agostinho y Cunha. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License (CC BY). Se permite su uso, distribución y reproducción en otros foros, siempre que se cite al autor o autores originales o al licenciante y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.