

Neurogênese no Cérebro Adulto e na Condição Epiléptica

Ludmyla Kandratavicius*, Mariana Raquel Monteiro*, Rodrigo N. Romcy-Pereira*,
Gabriel Maisonave Arisi**, Norberto Garcia Cairasco**, João Pereira Leite*

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

RESUMO

Introdução: Relatos sobre a possibilidade de neurogênese no cérebro de mamíferos adultos existem desde o início do século XX. A dificuldade na verificação de tal evento, somada à firme convicção da maioria dos pesquisadores da época sobre a impossibilidade do nascimento de neurônios no sistema nervoso adulto, resultou em expressiva demora no avanço do conhecimento nesta área. O desenvolvimento de técnicas refinadas de estudo celular e a observação comprovada de neurogênese no cérebro de vertebrados adultos como o de pássaros canoros e roedores, serviu como importante alavanca para a desmistificação da impossibilidade de nascimento de neurônios no cérebro adulto. **Resultados:** A descoberta da neurogênese em áreas específicas do cérebro adulto tem fomentado avanços em diversas áreas da pesquisa médica. No contexto de alterações neurológicas temos a constatação de neurogênese reativa no hipocampo de modelos animais de epilepsia do lobo temporal, logo após um episódio de estado de mal epiléptico. Diferenças filogenéticas entre roedores e humanos provavelmente existem, visto que há evidências de diminuição da neurogênese em crianças com epilepsia grave. A neurogênese pode estar também alterada frente ao uso de drogas, como parece ocorrer no tratamento com antidepressivos. **Conclusão:** O entendimento cada vez maior da neurogênese no cérebro adulto pode significar uma revolução no conceito da plasticidade do cérebro de um mamífero adulto, além de ter grande importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no tratamento de doenças neurodegenerativas e na possibilidade de promover a recuperação funcional de áreas lesadas do sistema nervoso central.

Unitermos: plasticidade neural, neurogênese, proliferação neuronal, epilepsia.

ABSTRACT

Neurogenesis in the adult brain and in epileptic condition

Introduction: Since the early XX century, there have been numerous reports considering the possibility of neurogenesis in the adult mammalian brain. However, it took 30 years before the widespread skepticism and the technical limitations were overcome. Refined cell technique developments and clear-cut evidences of neurogenesis in avian and rodent brains boosted additional research and counteracted the “no-new-neuron-in-the-adult-brain” myth. Now, the debate has focused on its importance to existing neural circuits, which promises interesting perspectives in medical research. **Results:** Reactive neurogenesis in the hippocampus occurs in different experimental models of temporal lobe epilepsy, among them those that present spontaneous limbic seizures after an episode of *status epilepticus*. Phylogenetic differences between rodents and humans probably exist, since it has been described a reduction of neurogenesis in children with severe epilepsy. Neurogenesis may also be altered in many other conditions including chronic antidepressant drug treatment. **Conclusion:** Therefore, understanding the mechanisms and functional implications of adult neurogenesis in different brain regions can shed light into how such neuronal plasticity can help in the treatment of neurological disorders. In particular, cell therapy is a promising approach in the biomedical field that will possibly have great impact in the treatment of neurodegenerative diseases, as well as in the functional recovery of brain injuries.

Key words: neuronal plasticity, adult neurogenesis, adult neuronal proliferation, neurological disorders, epilepsy.

* Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

** Departamento de Fisiologia – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Received June 20, 2007; accepted July 27, 2007.

HISTÓRICO

Do final do século XIX até muito recentemente, a comunidade de neurocientistas acreditou que o cérebro de mamíferos era incapaz de incorporar novos neurônios durante a fase adulta. Ramón y Cajal¹ já havia descrito as diferentes fases do desenvolvimento do neurônio imaturo (neuroblasto) desprovido de prolongamentos até o neurônio adulto multipolar, com vários ramos dendríticos e axonais. Entretanto, como nenhuma figura mitótica nem perfis neuronais característicos de estágios do desenvolvimento foram vistos no cérebro adulto, a possibilidade de adição contínua de neurônios foi raramente considerada. Além disso, a estabilidade da arquitetura elaborada do cérebro não condizia com um processo formativo e contribuiu para o descrédito da ocorrência de neurogênese no cérebro adulto.

Na primeira metade do século XX, a observação de neurogênese pós-natal em mamíferos foi ocasionalmente relatada.² Em muitos estudos, figuras mitóticas foram descobertas delineando as paredes do ventrículo lateral e a zona subventricular do cérebro de ratos adultos. Como consequência, os autores levantaram a possibilidade de que células recém-geradas na zona subventricular poderiam migrar para dentro do parênquima cerebral e se diferenciar em neurônios maduros.³ Esses estudos, entretanto, não avaliaram se as células em mitose se tornavam células da glia ou neurônios, ou ainda se sobreviviam e formavam conexões. Posteriores estudos do grupo de Fernando Nottebohm e Arturo Alvarez-Buylla, estudando o cérebro de aves canoras adultas⁴⁻⁸ e M. Kaplan, Elizabeth Gould, Bruce McEwen e Fred Gage estudando roedores⁹⁻¹¹ esclareceram a identidade celular das diferentes células em mitose.

Os poucos relatos anteriores a década de 1980 sugerindo a possibilidade de neurogênese no cérebro adulto foram quase sempre ignorados pelos livros texto e portanto, muito pouco citados. Possivelmente isso ocorreu devido ao grande peso da idéia oposta e antiga, de que neurônios adultos não são repostos.¹² Somado a isso, a inadequação de métodos disponíveis para se detectar divisão celular *in vivo* e acompanhar a diferenciação da célula recém-gerada contribuiu para demora na aceitação da nova evidência.

Os estudos sobre neurogênese tiveram importante progresso após a introdução da técnica de auto-radiografia utilizando timidina tritiada, que se incorpora ao DNA das células em mitose. Joseph Altman e colaboradores^{2,3}, utilizando essa técnica, relataram a ocorrência de neurogênese em várias estruturas cerebrais de ratos jovens e adultos, como no giro dentado¹³, neocórtex¹⁴ e bulbo olfatório¹⁵. Nestes trabalhos, os autores argumentaram que os novos neurônios eram “microneurônios”, isto é, células

granulares ou estreladas com axônios curtos, os quais estariam envolvidos com os processos de aprendizagem e memória. Como as técnicas disponíveis na época não eram capazes de demonstrar com precisão se essas células eram neurônios propriamente ditos ou células da glia, os resultados de Altman foram pouco valorizados. No entanto, com a utilização da microscopia eletrônica, Kaplan e Bell mostraram que as células do giro dentado e do bulbo olfatório de ratos adultos que incorporavam timidina tritiada exibiam características ultra-estruturais específicas de neurônios.⁹

COMO ESTUDAR A NEUROGÊNESE: ALGUNS MARCADORES

O método mais utilizado recentemente para avaliação de mitose no cérebro adulto é a incorporação de um análogo de timidina, a bromo-deoxiuridina (BrdU), ao DNA celular durante a mitose¹⁶. Em experimentos controlados, essa droga é administrada ao animal em estudo e, em seguida, penetra a membrana das células em atividade mitótica. Após se incorporar ao DNA em replicação, as células permanecem marcadas e o experimentador pode então detectá-las utilizando anticorpos específicos para BrdU. Outra estratégia é a detecção de células progenitoras neuronais utilizando-se anticorpos direcionados à nestina, proteína específica de células precursoras.¹⁷ Neste caso, não é possível determinar o momento exato da geração de novos neurônios.¹⁸ Um marcador também bastante utilizado para identificar neurônios imaturos é a molécula de adesão PSA-NCAM (do inglês, *polysialic acid neuronal adhesion molecule*)¹⁹ e a proteína associada a microtúbulos doublecortina²⁰. Esta última é muito interessante porque é um marcador endógeno de células mitóticas¹⁸, o que dispensa o BrdU que necessariamente deve ser injetado para posterior incorporação nos animais em estudo. Neurônios maduros, por outro lado, podem ser revelados pela marcação com enolase neuronal e proteína nuclear específica de neurônios Neu-N.²¹ Utilizando em combinação os dois marcadores anteriores com um marcador de citoesqueleto de astrócitos, como a proteína GFAP (*glial fibrillary acidic protein*),²² pode-se demonstrar que a população de células estudadas não expressa um marcador glial, indicando portanto que pode ser um neurônio já diferenciado.

NEUROGÊNESE NO HIPOCAMPO

Ao contrário do que ocorre em regiões como o córtex e bulbo olfatório, a neurogênese no hipocampo ocorre não na zona subventricular, mas sim na zona subgranular (ZSG).²³ A proliferação celular no giro dentado de roedores foi demonstrada há 40 anos, por autoradiografia,²⁴ entre a camada de células granulares e o hilo. De acordo com estudos do grupo de Alvarez-Buylla, as células

progenitoras podem corresponder a subpopulação de astrócitos imaturos.²⁵ Não há uma concordância quanto à natureza das células totipotentes do hipocampo, uma vez que grupos como o de Fred Gage afirmam que uma porção mínima destas células é GFAP positiva.²⁶

No giro denteado de roedores, a maioria dos novos neurônios pós-mitóticos sofre diferenciação entre 3-7 dias. As células que não terminam a diferenciação morrem dentro de uma semana após a geração, e esse processo afeta 60% dos novos neurônios.²⁷ Células sobreviventes diferenciam-se principalmente em neurônios granulares glutamatérgicos e uma pequena porcentagem em células em cesto GABAérgicas.²⁸

ENVOLVIMENTO DA NEUROGÊNESE EM EPILEPSIA

A perda neuronal, em especial no hipocampo, é um achado comum na Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) e associa-se à gliose; esta condição é comumente denominada esclerose hipocampal.²⁹ Assim, temos que a perda celular no hipocampo está associada tanto à duração das crises quanto à presença de um insulto precipitante inicial, principalmente na infância.³⁰ Outro aspecto comum associado à ELT é a dispersão e mal posicionamento das células granulares, o que pode estar relacionado a atividade epiléptica e/ou a defeitos do desenvolvimento.³¹ Pensava-se que este fenômeno de dispersão poderia estar associado à presença de novas células, mas em estudos recentes, demonstrou-se que o mesmo pode estar relacionado com a deficiência de *reelin* uma proteína importante para o controle de deslocamento de neurônios maduros.³²

A neurogênese no cérebro adulto é modulada por vários mecanismos fisiológicos e patológicos. Exercícios físicos e aprendizado são tidos como estimulantes da neurogênese, enquanto privação de sono e ingestão crônica de álcool e drogas de abuso são fortes inibidores.³³ Sabemos hoje que a epilepsia é uma condição patológica na qual ocorre estimulação da neurogênese. Em vários modelos animais de ELT utilizando quimio-convulsivantes (pilocarpina ou cainato), a indução de crises é acompanhada por um aumento dramático da neurogênese na ZSG do giro denteado. A imunomarcagem de BrdU, em 7-28 dias após a aplicação de pilocarpina, revelou uma progressiva dispersão de células marcadas por toda a camada de células granulares, a qual foi substancialmente maior nos animais tratados com pilocarpina que nos animais controle. Uma porção substancial das novas células migra para a camada de células granulares, mostrando um fenótipo neuronal, e desenvolvendo características morfológicas das células granulares diferenciadas.³⁴ Esse aumento é visto predominantemente durante o período latente, poucos dias após a indução de *status epilepticus* (SE), e persiste duran-

te a primeira semana, porém retorna aos níveis basais nas semanas seguintes. As novas células nascidas após a indução de crises sobrevivem por quatro semanas e diferenciam-se em neurônios, migrando para locais anormais como a camada celular de CA3, o hilo e camada molecular interna.³⁵ Esses neurônios granulares ectópicos conservam muitas, mas não todas, das propriedades intrínsecas de células granulares. A neurogênese induzida por crises aparece antes do brotamento (*sprouting*) das fibras musgosas, podendo sugerir que esses novos neurônios podem ser importantes na gênese de inervação ectópica do corno de Ammon por estas fibras.

Em nossos laboratórios, utilizando o modelo de SE induzido por pilocarpina sistêmica, encontramos neurogênese doublecortina-positiva e modificações das árvores dendríticas dos novos neurônios em lugares coincidentes com aqueles onde o brotamento das fibras musgosas acontece.³⁶ Estes dados são contrastantes com os obtidos no modelo de *kindling* audiogênico onde neurogênese BrdU-positiva é encontrada em animais que apresentam um número aumentado de crises límbicas, produto deste protocolo crônico, em ausência de brotamento das fibras musgosas.³⁷

A co-administração de pilocarpina ou cainato com cicloheximida (CHX), que inibe a síntese proteica e também a formação de *sprouting*³⁸ não influencia na neurogênese induzida por quimio-convulsivantes, indicando que a ocorrência do *sprouting* é independente da proliferação celular.³⁹ Devido a constante geração de neurônios em roedores adultos e o aumento na produção dos mesmos após crises, as fibras musgosas surgidas tanto do desenvolvimento ou maturação das células granulares são substratos potenciais para a plasticidade da rede hipocampal. Parent e colaboradores mostraram que a inibição da neurogênese por irradiação elimina os novos neurônios sem modificar a presença de crises e o brotamento das fibras musgosas.³⁸ Desta forma, é provável que estes novos neurônios não contribuam para o brotamento.

Assim como há fortes indícios de que os novos neurônios hipocampais não participam do mecanismo de *sprouting* também não parece haver associação com a ocorrência de dispersão das células granulares.⁴⁰ Tal evento parece fortemente relacionado à idade do paciente epiléptico; aqueles com menos de um ano de idade apresentam maior quantidade de novos neurônios marcados que pacientes epilépticos pediátricos com maior idade e adultos,⁴⁰ além de maior marcação de PSA-NCAM,⁴¹ molécula relacionada à migração e diferenciação neuronal. Estes achados contribuem para a idéia de que a diminuição da expressão destas proteínas relacionadas à migração e diferenciação de novos neurônios tem conseqüências pró-epileptogênicas durante a reorganização estrutural do hipocampo.

Várias desordens afetivas parecem estar relacionadas com a inibição da neurogênese. Estudos de imagem em pacientes com depressão maior unipolar, transtorno de humor bipolar, e doenças crônicas associadas a distúrbios psiquiátricos como transtorno de estresse pós-traumático e doença de *Cushing*, têm sistematicamente descrito atrofia hipocampal.⁴²⁻⁴⁴ Embora o papel da neurogênese em desordens de humor seja especulativo, existe a sugestão de que uma queda na neurogênese possa contribuir para a atrofia observada no hipocampo. Nessa mesma linha, dados recentes mostram que o tratamento crônico com antidepressivos como a fluoxetina aumenta significativamente o número de células marcadas com BrdU no giro dentado e no hilo, indicando uma possível ação comum e seletiva dessas drogas.⁴⁵

CONCLUSÃO

A idéia que novos neurônios não são adicionados aos cérebros de mamíferos adultos vem desde as origens da neurociência moderna, nos fins do século XIX. A persistência desse dogma por décadas, apesar de evidências crescentes da constatação de neurogênese em diversos estudos utilizando animais adultos, mostra a força de um dogma e a dificuldade que cientistas muitas vezes têm em alterar pensamentos pré-concebidos. Este fato também indica que a aceitação de novas idéias e teorias está intimamente associada à capacidade de comprovação das observações experimentais através do uso de técnicas adequadas. A atual concordância sobre a existência de neurogênese no cérebro adulto, em regiões como a zona periventricular, bulbo olfatório e no giro dentado do hipocampo, é sugestiva de uma mudança no paradigma corrente. A neurobiologia pode estar vivenciando uma revolução no conceito da plasticidade do cérebro de um mamífero adulto.

Deve ser enfatizado que o número de neurônios gerados no cérebro adulto é apenas uma pequena proporção da população total dos neurônios lá existentes. Porém, a possibilidade dos neurônios recém-gerados no hipocampo e em outras áreas cerebrais participarem de circuitos envolvidos com aprendizado e memória indica a atuação de novos mecanismos de expansão da capacidade de armazenamento de informações no cérebro adulto. Pode ser que o mecanismo de aprendizagem e memória envolva o desenvolvimento de circuitos inteiramente novos com elementos que anteriormente não eram utilizados, assim como a modulação de velhos circuitos e conexões. Por fim, a neurogênese em cérebros adultos pode indicar uma plasticidade cerebral ainda presente em idades avançadas. Estas evidências podem ser relevantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no tratamento de doenças neurodegenerativas e de lesões cerebrais.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os membros dos laboratórios envolvidos e às agências financiadoras FAPESP, CNPq, CAPES, FAPEA e PROEX pelos auxílios destinados a pesquisa e ensino.

REFERÊNCIAS

1. Ramon y Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system. London: Oxford University Press; 1913.
2. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*. 1962; 135:1127-8.
3. Altman J, Das GD. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature*. 1965; 207:953-6.
4. Alvarez-Buylla A. Mechanism of neurogenesis in adult avian brain. *Experientia*. 1990; 46:948-55.
5. Alvarez-Buylla A. Neurogenesis and plasticity in the CNS of adult birds. *Exp Neurol*. 1992; 115:110-4.
6. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*. 2002; 22:629-34.
7. Alvarez-Buylla A, Lois C. Neuronal stem cells in the brain of adult vertebrates. *Stem Cells*. 1995; 13:263-72.
8. Alvarez-Buylla A, Nottebohm F. Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature*. 1988; 335:353-4.
9. Kaplan MS, Bell DH. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J Neurosci*. 1984; 4:1429-41.
10. Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*. 1993; 56:337-44.
11. Cameron, H.A. & McKay, R.D. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol*. 2001; 435:406-17.
12. Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science*. 2001; 294:2127-30.
13. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965; 124:319-35.
14. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol*. 1966; 126:337-89.
15. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol*. 1969; 137:433-57.
16. Miller MW, Nowakowski RS. Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res*. 1988; 457:44-52.
17. Yamaguchi M, Saito H, Suzuki M, Mori K. Visualization of neurogenesis in the central nervous system using nestin promoter-GFP transgenic mice. *Neuroreport*. 2000; 11:1991-6.
18. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2005; 28:223-50.
19. Seki T, Arai Y. Highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAM-H) is expressed by newly generated granule cells in the dentate gyrus of the adult rat. *J Neurosci*. 1993; 13:2351-8.
20. Francis F et al. Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron*. 1999; 23:247-56.
21. Mullen RJ, Buck CR, Smith AM. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*. 1992; 116:201-11.
22. Yagita Y et al. Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke*. 2001; 32:1890-6.

23. Jin K et al. Neurogenesis and aging: FGF-2 and HB-EGF restore neurogenesis in hippocampus and subventricular zone of aged mice. *Aging Cell*. 2003; 2:175-83.
24. Rogers A. *Techniques of autoradiography*. New York: Elsevier Science; 1973.
25. Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci*. 2001; 21:7153-60.
26. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol*. 2000; 425:479-94.
27. Dayer AG, Ford AA, Cleaver KM, Yassaee M, Cameron HA. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol*. 2003; 460:563-72.
28. Liu S et al. Generation of functional inhibitory neurons in the adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2003; 23:732-6.
29. Meyer A, Falconer MA, Beck E. Pathological findings in temporal lobe epilepsy. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 1954; 17:276-85.
30. Mathern G, Andelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Progress in Brain Research*. 2002; 135:237-51.
31. Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1990; 535:195-204.
32. Heinrich C et al. Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. *J Neurosci*. 2006; 26, 4701-13.
33. Schlett K. Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. *Curr Top Med Chem*. 2006; 6:949-60.
34. Parent JM et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 1997; 17:3727-38.
35. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci*. 2000; 20:6144-58.
36. Arisi GM, Garcia-Cairasco N. Doublecortin-positive newly born granule cells of hippocampus have abnormal apical dendritic morphology in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 2007; (in press).
37. Romcy-Pereira RN, Garcia-Cairasco N. Hippocampal cell proliferation and epileptogenesis after audiogenic kindling are not accompanied by mossy fiber sprouting or Fluoro-Jade staining. *Neuroscience*. 2003; 119:533-46.
38. Parent JM, Tada E, Fike JR, Lowenstein DH. Inhibition of dentate granule cell neurogenesis with brain irradiation does not prevent seizure-induced mossy fiber synaptic reorganization in the rat. *J Neurosci*. 1999; 19, 4508-19.
39. Covolan L, Ribeiro LT, Longo BM, Mello LE. Cell damage and neurogenesis in the dentate granule cell layer of adult rats after pilocarpine- or kainate-induced status epilepticus. *Hippocampus*. 2000; 10, 169-80.
40. Fahrner, A. et al. Granule cell dispersion is not accompanied by enhanced neurogenesis in temporal lobe epilepsy patients. *Exp Neurol*. 2007; 203:320-32.
41. Mathern GW et al. Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994; 78:70-80.
42. Bremner, J.D. et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:973-81.
43. MacQueen GM et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:1387-92.
44. Starkman MN et al. Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:1595-602.
45. Malberg JE, Schechter LE. Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr Pharm Des*. 2005; 11:145-55.

Endereço para correspondência:

Ludmyla Kandravicius
 Departamento de Neurologia
 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
 Av. Bandeirantes, 3900 – 4º andar
 CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil
 E-mail: kandra@usp.br