



REVISIÓN

Migración neuronal, apoptosis y trastorno bipolar

Ezequiel Uribe^{a,b,*} y Richard Wix^{a,b}

^a Universidad de Carabobo, Escuela de Medicina, Departamento de Fisiología, Laboratorio de Neurofisiología, Valencia, Venezuela

^b Hospital Psiquiátrico Dr. José Ortega Duran, Campo Universitario de Barbula, Valencia, Venezuela

Recibido el 14 de septiembre de 2011; aceptado el 28 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 20 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Apoptosis;
Trastorno bipolar;
Neurodesarrollo;
Sinapsis;
Migración neuronal;
Interneuronas
GABAérgicas

KEYWORDS

Apoptosis;
Bipolar disorder;
Neurodevelopment;
Synapsis;
Neuronal migration;
GABAergic
interneurons

Resumen El trastorno bipolar es considerado, al igual que la mayoría de los trastornos psiquiátricos, una enfermedad del neurodesarrollo. Durante dicho período, existe una marcada tasa de nacimiento y muerte neuronal. En el caso particular de los procesos que determinan la muerte neuronal, es sabido que aquellas neuronas que establecen conexiones sinápticas aberrantes deben ser eliminadas del sistema nervioso central. El trastorno bipolar cursa con un déficit de interneuronas GABAérgicas en la corteza cerebral, acompañado de una sobreexpresión de genes proapoptóticos, así como una alteración en la expresión de moléculas que median la migración de dichas neuronas y su inclusión en sinapsis funcionales durante el estadio fetal. Aquí será revisado el rol de dichas moléculas sobre las vías de muerte neuronal por apoptosis en la procura de establecer hipótesis biológicas de la génesis del trastorno bipolar.

© 2011 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neuronal migration, apoptosis and bipolar disorder

Abstract Bipolar disorder, like the majority of psychiatric disorders, is considered a neurodevelopment disease of neurodevelopment. There is an increased rate of neuronal birth and death during this development period. In the particular case of the processes that determine neuronal death, it is known that those neurons that establish connections have to be removed from the central nervous system. There is a deficit of GABAergic interneurons in the cerebral cortex in bipolar disorder, accompanied by overexpression of proapoptotic genes. There is also an alteration in the expression of molecules that mediate in the migration of these neurons and their inclusion in functional synapsis during the foetal stage. The role of these molecules in the neuronal death pathways by apoptosis will be reviewed here in an attempt to establish biological hypotheses of the genesis of bipolar disorder.

© 2011 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar es considerado en la actualidad una enfermedad del neurodesarrollo^{1,2}, que cursa con una considerable pérdida de calidad de vida y facultades cognitivas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ezequiel.uribe@hotmail.com (E. Uribe).

a mediano plazo. Las teorías que sustentan esta hipótesis representan las aproximaciones más acertadas en la búsqueda de los orígenes moleculares de los trastornos psiquiátricos,^{3,4} luego de haber sido identificadas la alteración en la expresión de diferentes genes que promueven la migración de interneuronas GABAérgicas desde su sitio de origen hasta su localización final en circuitos corticales específicos. En el trastorno bipolar, existe un déficit de 27% de interneuronas en la corteza cerebral⁵ e hipocampo^{6,7}, además de una alta expresión de genes proapoptóticos^{8,9} como Bax, BAD, caspasa-9 y caspasa-3; y un descenso en la expresión de genes antiapoptóticos como BDNF y Bcl-2⁹. Las interneuronas al momento de migrar requieren de la señalización de moléculas extracelulares que mediarán de forma sinérgica el traslado y la posterior incorporación de estas a circuitos neuronales específicos. La hipótesis del protomapa plantea que una neurona desde su nacimiento cuenta con instrucciones genéticas definidas referentes al lugar exacto de migración y conexiones sinápticas que establecerá al incluirse en circuitos funcionales¹⁰, de tal manera que al incorporarse erráticamente a dichos circuitos establecerán conexiones sinápticas anormales que procurarán su muerte^{11,12}. La muerte neuronal representa un fenómeno necesario en el sistema nervioso central que determina el número exacto de células que conformarán circuitos neuronales específicos. A pesar que la muerte neuronal está presente a lo largo de la vida en un sujeto normal, en el neurodesarrollo se multiplica su intensidad debido a la alta tasa de neurogénesis suscitada en este período. Existen al menos 3 tipos de muerte neuronal conocidos, a saber, apoptosis, autofagia y necrosis. Al referirnos a la enfermedad mental y a la presencia de muerte neuronal en la misma, nos adentramos en un intenso debate donde finalmente prevalece la incertidumbre de investigaciones aisladas y reduccionistas, carentes de una visión global. Recientemente ha sido identificada la activación de elementos proapoptóticos como la caspasa 3 en algunas formas neuronales posterior a la abolición de conexiones sinápticas a través de la axotomía¹³, haciendo de la apoptosis la forma de muerte neuronal más atractiva a la hora de justificar el déficit de interneuronas en la corteza cerebral del sujeto bipolar. De cualquier manera, las interneuronas en su proceso de migración requieren de la acción de moléculas que promueven la supervivencia celular, presentando estas una alteración en su expresión que confieren riesgo a padecer la enfermedad (ver más adelante). En este artículo de revisión serán analizados tres de los elementos involucrados en la migración de interneuronas GABAérgicas que han sido vinculadas con el trastorno bipolar, a saber, el BDNF, Nrg1 y Reelina; además de las vías proapoptóticas que desencadenan su anormal expresión.

Migración de interneuronas GABAérgicas y trastorno bipolar

La migración de interneuronas GABAérgicas es un complejo proceso mediado por la expresión de cientos de genes de forma sinérgica, ejecutando un fino control que no solo garantiza la correcta migración, sino la completa maduración en la procura de alcanzar una apropiada inclusión en un circuito inhibitorio específico (fig. 1 A). El BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) juega un rol cardinal en la

migración a la corteza de las interneuronas GABAérgicas durante el neurodesarrollo, una molécula que se presenta en déficit en el trastorno bipolar¹⁴. En roedores con expresión nula del receptor del BDNF, el TrkB, presentan una reducción de la migración tangencial en el período embrionario¹⁵. La producción de BDNF está sujeta a la expresión de moléculas de naturaleza sináptica como la Calcium-dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2)¹⁶, de tal manera que en la medida en que se establezcan conexiones sinápticas eficaces se aumentará la producción de CAPS2 y consecuentemente de BDNF¹⁷. Una vez realizada la migración tangencial a la corteza cerebral, las interneuronas requieren de la señalización de moléculas extracelulares para llevar a cabo la migración radial. La Reelina es una glicoproteína secretada por las células de Cajal Retzius que se une a receptores específicos en la membrana de la interneurona para promover la migración radial¹⁸. Los estudios de roedores con expresión nula para el gen de la Reelina ponen en evidencia su importancia en la configuración laminar de la corteza cerebral. Usualmente las neuronas más jóvenes detienen su proceso migratorio en las láminas más profundas, mientras que las neuronas adultas lo hacen en las láminas superficiales. En modelos de expresión nula para Reelina este proceso se invierte¹⁹, por lo tanto, a pesar que no se afecta directamente la migración tangencial y radial, las interneuronas llegan a un lugar incorrecto debido a que las láminas corticales están invertidas²⁰⁻²². Algunas variantes del gen de la Reelina han sido identificadas como factor de riesgo para desarrollar trastorno bipolar en el sexo femenino²³, y un descenso de su expresión conllevaría al mismo resultado en ambos sexos²⁴, además, algunos antidepresivos y antipsicóticos, fármacos de uso frecuente en el trastorno bipolar, aumentan la expresión de Reelina en la corteza prefrontal²⁵. Recientemente fue identificada una relación directa entre alteraciones en la expresión del gen de la Reelina y el déficit de interneuronas GAD positivas²⁶ (Glutamic Acid Decarboxylase), alcanzando hasta un 40% de déficit los pacientes bipolares²⁷. La Neuregulin 1 (Nrg1) es una familia de factores de crecimiento extracelular que requiere de la expresión de su receptor ErbB sobre la superficie de la membrana celular de la interneurona durante la migración²⁸, activando un amplio espectro de segundos mensajeros que culminan en la activación de factores de transcripción en el núcleo neuronal. Algunas variantes polimórficas de Nrg1 predisponen a la aparición de trastorno bipolar con síntomas psicóticos²⁹ y en estudios de roedores con mutación para este gen, se evidencia una reducción de la migración de interneuronas a la corteza cerebral²⁸.

Apoptosis neuronal e integración anormal a circuitos sinápticos

Luego del proceso migratorio, las interneuronas GABAérgicas deben incorporarse a circuitos neuronales para llevar a cabo un rol determinado. Debido a que los procesos moleculares que median la migración promueven también la maduración de las interneuronas, y que algunas de estas moléculas se encuentran en déficit en el cerebro del sujeto bipolar, al incorporarse a dicho circuito no dispondrá de la diferenciación necesaria para establecer conexiones sinápticas funcionales. Cualquiera sea el caso, que la interneurona

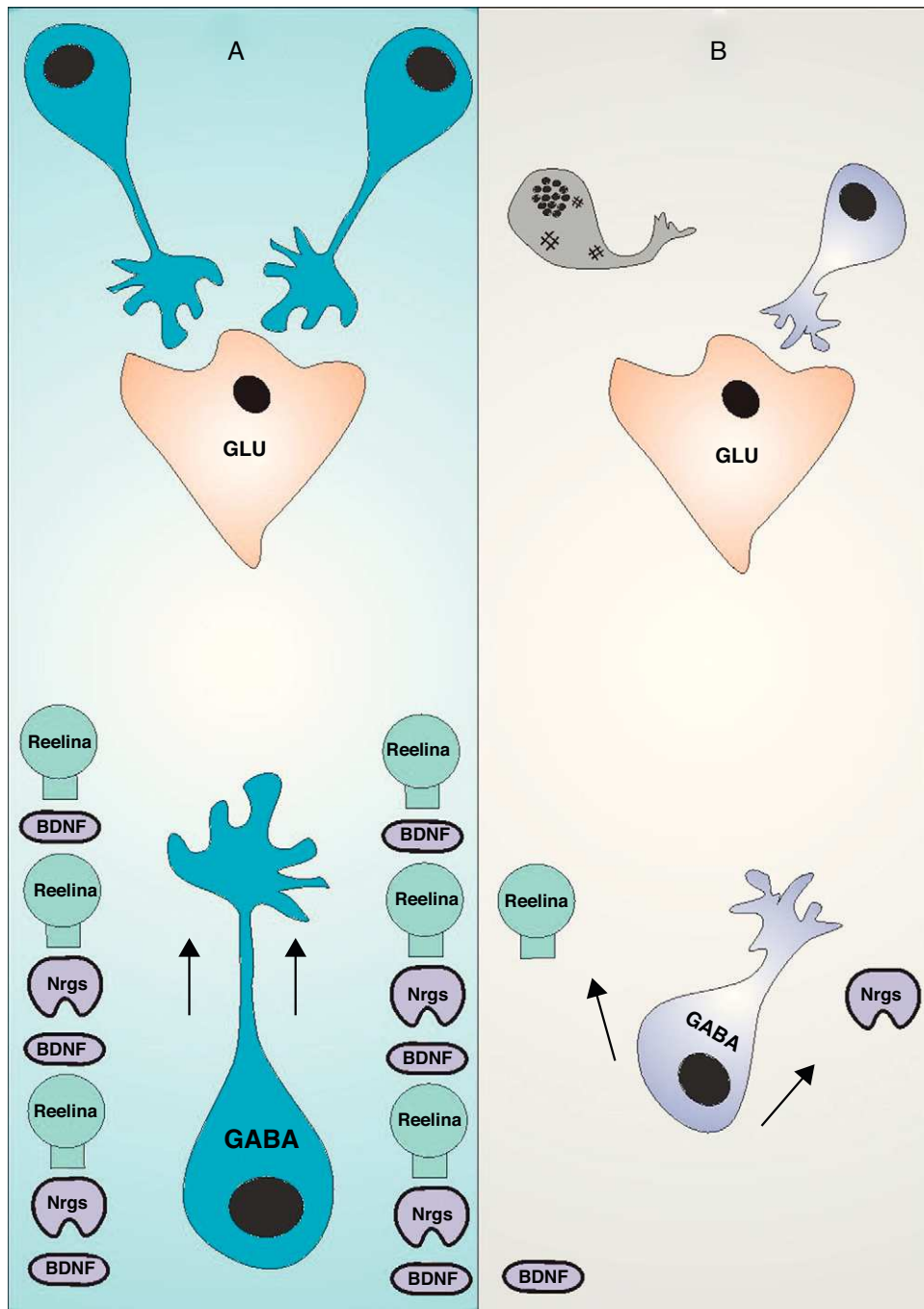


Figura 1 Migración de interneuronas en el trastorno bipolar: (A) Muestra la influencia del BDNF, la reelina y la Nrg1 sobre la migración de interneuronas GABAérgicas, de tal manera que su correcta expresión determinará la correcta inclusión a un circuito inhibitorio, compuesto en su mayoría por neuronas piramidales glutamaérgicas^{15,20,28}. (B) La reducción en la expresión de dichas moléculas no solo procuran alteraciones en la dirección de la migración de las interneuronas GABAérgicas, sino una maduración insuficiente de las mismas, que traducirá una inclusión aberrante al circuito inhibitorio y consecuentemente la muerte por apoptosis¹².

llegue a un lugar incorrecto o que llegue al lugar correcto y establezca conexiones sinápticas aberrantes, dichas neuronas deben ser eliminadas del cerebro en desarrollo, como parte de un proceso normal de refinamiento sináptico (fig. 1 B). Debido a que la corteza prefrontal del paciente bipolar presenta una expresión alta de moléculas proapoptóticas como BAD, Bax, caspasa 3 y 9, y de una reducción

de la expresión de moléculas antiapoptóticas como Bcl-2⁸, proponemos a la apoptosis como el modelo de muerte celular durante el neurodesarrollo del sujeto bipolar, justificando así el déficit de interneuronas existente en estos pacientes. La apoptosis es desencadenada a través de dos vías, la vía extrínseca, que es activada por ligandos de la familia del factor de necrosis tumoral, que al unirse a su

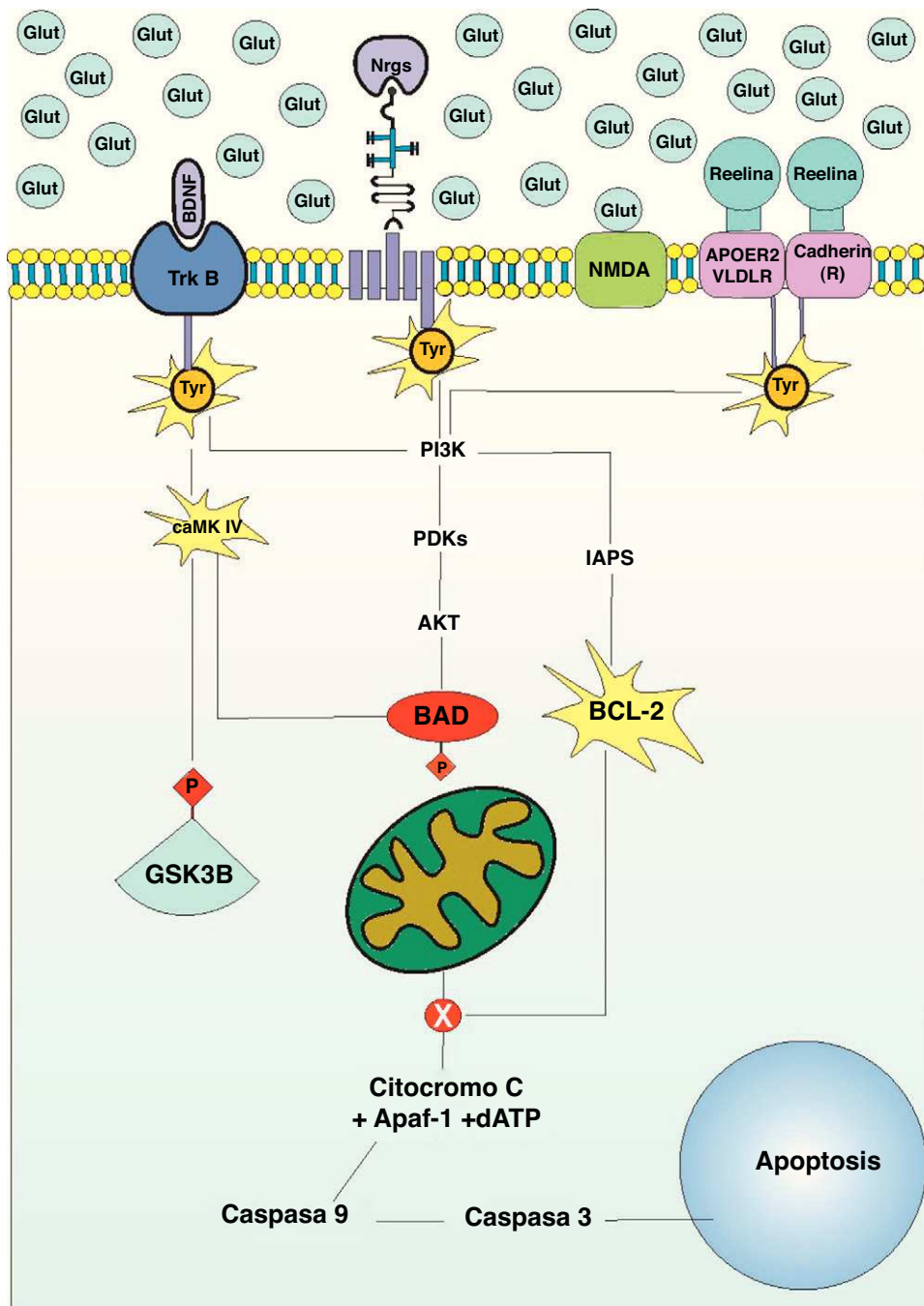


Figura 2 Vías antiapoptóticas deficientes en el trastorno bipolar: los receptores para el BDNF, Nrg1 y Reelina son moléculas transmembrana asociadas a un residuo de tirosina. La activación del TrkB induce la fosforilación de GSK-3 y su consecuente salida del complejo de destrucción, así como la fosforilación e inactivación de BAD, una molécula que promueve la vía intrínseca de la apoptosis. Tanto el TrkB como el receptor de la Nrg1 promueven la activación del PI3K, que culmina en la inactivación de BAD^{48,49}. Por su parte, la actividad del receptor de la reelina promueve la activación de BCL-2, quien evita la salida del Citocromo C de la mitocondria⁴².

receptor en la superficie neuronal promueve la activación de la caspasa 8, que activará sucesivamente a las caspasas 3, 6 o 7, induciendo finalmente la apoptosis. La vía intrínseca o mitocondrial es activada por la salida de varias moléculas del espacio intermembranoso mitocondrial al citoplasma neuronal. La principal de estas moléculas es el Citocromo C, quien forma un complejo con Apaf-1 y el nucleosoma

dATP denominado apoptosoma. Una vez formado, este complejo activa a la caspasa 9, quien finalmente activará a la caspasa 3 para desencadenar apoptosis (fig. 2). El trastorno bipolar tiene relación con la vía intrínseca de la apoptosis luego de haber identificado anomalías en la estructura mitocondrial en pacientes portadores de la enfermedad³⁰, además de una alteración en la cadena de

transporte electrónico³¹. El BDNF, Nrg1 y Reelin, no solo toman partida en la migración de interneuronas GABAérgicas a la corteza cerebral, sino que inducen la maduración de dichas neuronas para promover su inclusión a circuitos neuronales específicos. Una vez ahí, estas moléculas ejecutan funciones diversas en la mediación de conexiones sinápticas y su señalización intracelular culmina en la promoción de la supervivencia neuronal a través de vías antiapoptóticas. Además, la señalización intracelular de estas tres moléculas depende de la correcta actividad sináptica en la neurona en que se encuentran. El BDNF no solo promueve el trofismo dendrítico y axonal³², sino que el grado de actividad sináptica mediada por receptores NMDA favorece el desarrollo dendrítico mediado por BDNF a través de un efecto sinérgico³³, promoviendo finalmente la conectividad entre neuronas³⁴. El BDNF promueve la actividad de *calmodulin-dependent protein kinase II* (CaMKII)³⁵, una proteína que induce plasticidad sináptica, favoreciendo la supervivencia celular a través de mecanismos antiapoptóticos³⁶. La CaMKII promueve la fosforilación e inhibición de la Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), así como la inactivación de BAD, ambos mediadores de la apoptosis, reacción dependiente de la despolarización neuronal^{37,38}. Además, recientemente se determinó que el cerebro del paciente bipolar presenta una alta expresión de BAD y una baja expresión de BDNF⁸, así como una disminución de mRNA CaMKII en la corteza prefrontal³⁹. La Reelina, a pesar de ser una proteína de la matriz extracelular, posee un rol determinante en la maduración sináptica durante el neurodesarrollo^{40,41}. Además, su activación promueve la supervivencia neuronal al desencadenar la vía intracelular AKT/PI3-K, fosforilando e inactivando finalmente a BAD, una molécula inductora de apoptosis⁴². Recientemente fue demostrado que la inhibición de AKT/PI3-K produce apoptosis dependiente de caspasas⁴³, una vía común para las tres moléculas en estudio que presentan una expresión anormal en el cerebro del sujeto bipolar (ver arriba). Finalmente, la Nrg 1 y su receptor ErbB-4 interactúan directamente con estructuras sinápticas como PSD-95 y algunas subunidades del receptor NMDA favoreciendo su activación^{44,45}, y el grado de actividad neuronal determina su expresión predominantemente durante el neurodesarrollo⁴⁶, requiriendo de la despolarización eléctrica para el clivaje proteolítico de su precursor localizado en la membrana neuronal⁴⁷. Al agonizar su receptor, la Nrg1 promueve la señalización intracelular de segundos mensajeros que culminan en la activación de factores de transcripción que mediarán la supervivencia celular a través de PI3K/AKT y Bcl-2^{48,49} (fig. 2), siendo esta última una molécula antiapoptótica por naturaleza, cuya expresión se encuentra reducida en cerebros de pacientes bipolares⁵⁰.

Conclusiones

Aproximadamente un 75% del total de las neuronas existentes durante el neurodesarrollo mueren como parte de un proceso normal de refinamiento sináptico. La evidencia científica apunta a la apoptosis como la forma de muerte neuronal más atractiva para sustentar dicho fenómeno. Las interneuronas GABAérgicas han sido objeto de estudio en diversas patologías psiquiátricas como el trastorno

depresivo mayor, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. En el caso particular del trastorno bipolar, existe una reducción acentuada de dichas interneuronas en la corteza prefrontal e hipocampo, un déficit que no se acompaña de hallazgos anatomopatológicos de muerte neuronal en el cerebro adulto, lo que sugiere que dichas neuronas murieron durante el neurodesarrollo, tratándose de la exacerbación anormal de un proceso normal de muerte neuronal masiva.

El trastorno bipolar cursa con un debut típico al inicio de la adultez, momento en el que el cerebro está siendo sometido a cambios estructurales y funcionales determinados en su mayoría por la actividad hormonal. El déficit de interneuronas GABAérgicas en la corteza cerebral del sujeto bipolar representaría entonces un elemento que se originó en el estadio fetal con una traducción clínicamente relevante al inicio de la adultez, pasando inadvertida durante la infancia y parte de la adolescencia. Es sabido que el trastorno bipolar genera deterioro cognitivo, el cual persiste incluso en estado de eutimia^{51,52} y quien parece tener una vinculación directamente proporcional al tiempo de duración del episodio maniaco⁵³ y al curso crónico de la enfermedad⁵⁴. Si bien es cierto, estos hallazgos sugieren que el trastorno bipolar es una enfermedad neurodegenerativa, sus bases neurofisiológicas pudieran originarse en alteraciones del neurodesarrollo, generando un déficit de interneuronas GABAérgicas que desencadenará un estado desinhibitorio a largo plazo, con la consiguiente exitotoxicidad neuronal⁵⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tabarés-Seisdedos R, Escámez T, Martínez-Giménez JA, Balanzá V, Salazar J, Selva G, et al. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study. *Neuroscience*. 2006;139:1289–300. Epub 2006 Mar 23.
2. Sanches M, Keshavan MS, Brambilla P, Soares JC. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1617–27. Epub 2008 May 7.
3. Huang Z. Molecular regulation of neuronal migration during neocortical development. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42:11–22. Epub 2009 Jun 10.
4. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*. 2009;32:485–95. Epub 2009 Aug 26.
5. Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry*. 2001;50:395–406.
6. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Subburaju S, Walsh JP. Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:20935–40. Epub 2008 Dec 22.

7. Konradi C, Zimmerman EI, Yang CK, Lohmann KM, Gresch P, Pantazopoulos H, et al. Hippocampal interneurons in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:340–50. Epub 2010 Dec 6.
8. Benes FM, Matzilevich D, Burke RE, Walsh J. The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2006;11:241–51.
9. Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiol Dis*. 2010;37:596–603. Epub 2009 Nov 26.
10. Pasko Rakic, Albert E, Ayoub, Joshua J, Breunig, Martin H, et al. Trends in Neurosciences. Decision by division: making cortical maps. 2009;32.
11. Mattson MP, Keller JN, Begley JG. Evidence for synaptic apoptosis. *Exp Neurol*. 1998;153:35–48.
12. Clarke Peter. Models of Neuronal Death in vertebrate development: From trophic interactions to network roles. En: van Ooyen A, editor. *Modeling Neural Development*. Crambridge, Mass: MIT Press; 2003. p. 167–82.
13. Reid AJ, Mantovani C, Shawcross SG, Terenghi G, Wiberg M. Phenotype of distinct primary sensory afferent subpopulations and caspase-3 expression following axotomy. *Histochem Cell Biol*. 2011 [Epub ahead of print].
14. Fernandes BS, Gama CS, Maria Cereser K, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011 [Epub ahead of print].
15. Polleux F, Whitford KL, Dijkhuizen PA, Vitalis T, Ghosh A. Control of cortical interneuron migration by neurotrophins and PI3-kinase signaling. *Development*. 2002;129:3147–60.
16. Jockusch WJ, Speidel D, Sigler A, Sørensen JB, Varoqueaux F, Rhee JS, et al. CAPS-1 and CAPS-2 are essential synaptic vesicle priming proteins. *Cell*. 2007;131:796–808.
17. Shinoda Y, Sadakata T, Nakao K, Katoh-Semba R, Kinameri E, Furuya A, et al. Calcium-dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2) promotes BDNF secretion and is critical for the development of GABAergic interneuron network. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:373–8. Epub 2010 Dec 20.
18. Massalini S, Pellegatta S, Pisati F, Finocchiaro G, Farace MG, Ciafrè SA. Reelin affects chain-migration and differentiation of neural precursor cells. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42:341–9. Epub 2009 Aug 19.
19. Pla R, Borrell V, Flames N, Marín O. Layer acquisition by cortical GABAergic interneurons is independent of Reelin signaling. *J Neurosci*. 2006;26:6924–34.
20. Caviness Jr VS. Neocortical histogenesis in normal and reeler mice: a developmental study based upon [3H]thymidine autoradiography. *Brain Res*. 1982;256:293–302.
21. Hevner RF, Daza RA, Englund C, Kohtz J, Fink A. Postnatal shifts of interneuron position in the neocortex of normal and reeler mice: evidence for inward radial migration. *Neuroscience*. 2004;124:605–18.
22. Yabut O, Renfro A, Niu S, Swann JW, Marín O, D'Arcangelo G. Abnormal laminar position and dendrite development of interneurons in the reeler forebrain. *Brain Res*. 2007;1140:75–83. Epub 2006 Sep 22.
23. Goes FS, Willour VL, Zandi PP, Belmonte PL, MacKinnon DF, Mondimore FM, et al. Sex-specific association of the Reelin gene with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:549–53.
24. Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF, Stanley Neuropathology Consortium. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry*. 2004;9:609–20, 544.
25. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD. Chronic psychotropic drug treatment causes differential expression of Reelin signaling system in frontal cortex of rats. *Schizophr Res*. 2009;111:138–52. Epub 2009 Apr 9.
26. Nullmeier S, Panther P, Dobrowolny H, Frotscher M, Zhao S, Schwegler H, et al. Region-specific alteration of GABAergic markers in the brain of heterozygous reeler mice. *Eur J Neurosci*. 2011;33:689–98, doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07563.x. Epub 2011 Jan 13.
27. Heckers S, Stone D, Walsh J, Shick J, Koul P, Benes FM. Differential hippocampal expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messengerRNA in bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:521–9.
28. Flames N, Long JE, Garratt AN, Fischer TM, Gassmann M, Birchmeier C, et al. Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. *Neuron*. 2004;44:251–61.
29. Prata DP, Breen G, Osborne S, Munro J, St Clair D, Collier DA. An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatr Genet*. 2009;19:113–6.
30. Cataldo AM, McPhie DL, Lange NT, Punzell S, Elmiligy S, Ye NZ, et al. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am J Pathol*. 2010;177:575–85. Epub 2010 Jun 21.
31. Sun X, Wang JF, Tseng M, Young LT. Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:189–96.
32. Causing CG, Gloster A, Aloyz R, Bamji SX, Chang E, Fawcett J, et al. Synaptic innervation density is regulated by neuron-derived BDNF. *Neuron*. 1997;18:257–67.
33. Martin JL, Finsterwald C. Cooperation between BDNF and glutamate in the regulation of synaptic transmission and neuronal development. *Commun Integr Biol*. 2011;4:14–6.
34. Jacobi S, Soriano J, Moses E. BDNF and NT-3 increase velocity of activity front propagation in unidimensional hippocampal cultures. *J Neurophysiol*. 2010;104:2932–9. Epub 2010 Jul 28.
35. Zeng Y, Zhao D, Xie CW. Neurotrophins enhance CaMKII activity and rescue amyloid- β -induced deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:823–31.
36. Easton JB, Royer AR, Middlemas DS. The protein tyrosine phosphatase. Shp2, is required for the complete activation of the RAS/MAPK pathway by brain-derived neurotrophic factor. *J Neurochem*. 2006;97:834–45. Epub 2006 Mar 29.
37. Song B, Lai B, Zheng Z, Zhang Y, Luo J, Wang C, et al. Inhibitory phosphorylation of GSK-3 by CaMKII couples depolarization to neuronal survival. *J Biol Chem*. 2010;285:41122–34. Epub 2010 Sep 14.
38. Bok J, Wang Q, Huang J, Green SH. CaMKII and CaMKIV mediate distinct prosurvival signaling pathways in response to depolarization in neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2007;36:13–26. Epub 2007 Jun 27.
39. Xing G, Russell S, Hough C, O'Grady J, Zhang L, Yang S, et al. Decreased prefrontal CaMKII alpha mRNA in bipolar illness. *Neuroreport*. 2002;13:501–5.
40. Qiu S, Weeber EJ. Reelin signaling facilitates maturation of CA1 glutamatergic synapses. *J Neurophysiol*. 2007;97:2312–21. Epub 2007 Jan 17.
41. Groc L, Choquet D, Stephenson FA, Verrier D, Manzoni OJ, Chavis P. NMDA receptor surface trafficking and synaptic subunit composition are developmentally regulated by the extracellular matrix protein Reelin. *J Neurosci*. 2007;27:10165–75.
42. Ohkubo N, Vitek MP, Morishima A, Suzuki Y, Miki T, Maeda N, et al. Reelin signals survival through Src-family kinases that inactivate BAD activity. *J Neurochem*. 2007;103:820–30. Epub 2007 Aug 13.

43. Torre AV, Junyent F, Folch J, Pelegrí C, Vilaplana J, Auladell C, et al. Study of the pathways involved in apoptosis induced by PI3K inhibition in cerebellar granule neurons. *Neurochem Int.* 2011 [Epub ahead of print].
44. Garcia RA, Vasudevan K, Buonanno A. The neuregulin receptor ErbB-4 interacts with PDZ-containing proteins at neuronal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:3596–601.
45. Huang YZ, Won S, Ali DW, Wang Q, Tanowitz M, Du QS, et al. Regulation of neuregulin signaling by PSD-95 interacting with ErbB4 at CNS synapses. *Neuron.* 2000;26:443–55.
46. Liu X, Bates R, Yin DM, Shen C, Wang F, Su N, et al. Specific Regulation of NRG1 Isoform Expression by Neuronal Activity. *J Neurosci.* 2011;31:8491–501.
47. Ozaki M, Itoh K, Miyakawa Y, Kishida H, Hashikawa T. Protein processing and releases of neuregulin-1 are regulated in an activity-dependent manner. *J Neurochem.* 2004;91:176–88.
48. Guo WP, Fu XG, Jiang SM, Wu JZ. Neuregulin-1 regulates the expression of Akt, Bcl-2, and Bad signaling after focal cerebral ischemia in rats. *Biochem Cell Biol.* 2010;88:649–54.
49. Croslan DR, Schoell MC, Ford GD, Pulliam JV, Gates A, Clement CM, et al. Neuroprotective effects of neuregulin-1 on B35 neuronal cells following ischemia. *Brain Res.* 2008;1210:39–47. Epub 2008 Mar 4.
50. Machado-Vieira R, Pivovarova NB, Stanika RI, Yuan P, Wang Y, Zhou R, et al. The Bcl-2 gene polymorphism rs956572AA increases inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated endoplasmic reticulum calcium release in subjects with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69:344–52. Epub 2010 Dec 16.
51. Normala I, Abdul HA, Azlin B, Nik Ruzyanei NJ, Hazli Z, Shah SA. Executive function and attention span in euthymic patients with bipolar 1 disorder. *Med J Malaysia.* 2010;65:199–203.
52. Solé B, Bonnin CM, Torrent C, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Aug 17, doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01759.x.[Epub ahead of print].
53. Levy B, Stephansky MR, Dobie KC, Monzani BA, Medina AM, Weiss RD. The duration of inpatient admission predicts cognitive functioning at discharge in patients with bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2009;50:322–6. Epub 2008 Nov 17.
54. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Beekman AT. Self-Reported Cognitive Complaints in Elderly Bipolar Patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011.
55. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry.* 2010;15:384–92. Epub 2009 Jun 2.