

**Pedro Eduardo Nascimento Silva Vasconcelos**

**Suscetibilidade e resiliência aos efeitos anedônicos da  
subjugação social prolongada em camundongos machos  
adolescentes: estudo da expressão cerebral do receptor  
serotoninérgico 5-HT<sub>6</sub>**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto

Versão original

São Paulo  
2017

## RESUMO

Vasconcelos PENS. Suscetibilidade e resiliência aos efeitos da subjugação social prolongada em camundongos machos adolescentes: estudo da expressão cerebral do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>6</sub>. [dissertação (Mestrado em Farmacologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2017.

O estresse é um importante fator desencadeador da depressão, em especial na adolescência, que é uma fase onde o cérebro ainda não alcançou seu pleno desenvolvimento. Nesta etapa da vida, estresses de caráter social, como o *bullying*, estão presentes na vida diária dos indivíduos, mas os motivos pelos quais apenas alguns desses indivíduos são acometidos pela depressão, ainda não são claros, e carecem de mais estudos. Sabe-se, que alterações na neurotransmissão serotoninérgica estão relacionadas a inúmeros distúrbios comportamentais e afetivos observados nos transtornos do humor. Estudos sugerem que alterações na expressão do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>6</sub> poderiam estar implicadas na cognição, memória e alterações do humor, porém o papel deste receptor na fisiopatologia da depressão permanece inconclusivo. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi verificar a possível participação de alterações na expressão cerebral do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>6</sub>, nos fenômenos de resiliência e suscetibilidade aos efeitos negativos do estresse psicossocial prolongado em camundongos machos adolescentes. Nossos dados comportamentais demonstraram a ocorrência de comportamentos anedônicos e de esquiva social em uma parcela dos animais subjugados socialmente (~50-60%), caracterizando o subgrupo dos suscetíveis, enquanto os demais formaram o subgrupo dos resilientes. A expressão gênica do receptor 5-HT<sub>6</sub> estava reduzida no hipotálamo dos animais suscetíveis, mas não nos resilientes. Também ocorreu redução na quantidade de transcritos no estriado em ambos os grupos subjugados. Em relação à localização cerebral do receptor 5-HT<sub>6</sub>, neurônios imunorreativos foram observados no núcleo paraventricular do hipotálamo e no tubérculo olfatório, sendo a marcação nesta última região encontrada na cília neuronal. Em conclusão, nossos dados mostraram que o estresse psicossocial induziu comportamentos anedônicos e de esquiva social, em uma parcela dos camundongos machos adolescentes. As análises moleculares mostraram, no hipotálamo, uma possível relação entre a redução da expressão gênica do receptor 5-HT<sub>6</sub> e a suscetibilidade ao estresse prolongado. O estresse psicossocial também reduziu a expressão gênica do receptor 5-HT<sub>6</sub> no estriado, porém de forma independente da resiliência ou suscetibilidade aos seus efeitos anedônicos em camundongos adolescentes. Futuramente iremos investigar os mecanismos envolvidos nestas reduções dos transcritos do 5-HT<sub>6</sub> área-específicos, bem como seu papel nas respostas ao estresse.

**Palavras-chaves:** Estresse social. Resiliência. Receptor 5-HT<sub>6</sub>. Adolescência. Depressão.

## ABSTRACT

Vasconcelos PENS. Susceptibility and resilience to the effects of prolonged social defeat in adolescent male mice: study of the brain expression of 5-HT<sub>6</sub> serotonergic receptor. [Masters thesis (Pharmacology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo; 2017.

Stress is an important trigger factor of depression especially on adolescence, a phase of life that the brain does not reach its thorough development. On this stage of life, social stresses, like *bullying*, are present on the individuals' daily lives, but the reasons in which just a part of these individuals are affected by depression are unknown and need more studies. It is known that serotonergic neurotransmission changes are related with several behavioral and affective disorders observed on mood disorders. Studies show that expression changes in the 5-HT<sub>6</sub> serotonergic receptor could be implicated on cognition, memory and mood disorders, but the role of this receptor in the depression physiopathology remains unknown. In this way, the aim of this work was verify the participation of brain expression changes of 5-HT<sub>6</sub> serotonergic receptor in the resilience and susceptibility phenomena under the negative effects of the chronic psychosocial stress in adolescent male mice. Our behavioral data showed the occurrence of anhedonic behaviors and social avoidance behaviors in one part of the subjugated animals (~50-60%), characterizing the susceptible subgroup, while the others formed the resilient subgroup. The gene expression of the 5-HT<sub>6</sub> receptor was decreased in the hypothalamus of the susceptible animals, but not in the resilient. A decrease on the transcripts quantity was also observed in the striatum of both subjugated groups. Regarding the brain localization of 5-HT<sub>6</sub> receptor, were observed immunoreactive neurons in the hypothalamus paraventricular nucleus and in the olfactory bulb, where the stains were found in the neuronal cilia. In conclusion, our data showed that the psychosocial stress induced anhedonic and social avoidance behaviors, in one part of the adolescent male mice. The molecular data showed, in the hypothalamus, a possible relation between the decrease of the gene expression of the 5-HT<sub>6</sub> receptor and the susceptibility to chronic stress. The psychosocial stress also reduced the gene expression of the 5-HT<sub>6</sub> receptor in the striatum, but independent of the resilience or susceptibility to the anhedonic effects in adolescent mice. In the future, we are going to investigate the mechanisms involved in the 5-HT<sub>6</sub> transcripts reductions, and your role in the stress response.

**Keywords:** Social stress. Resilience. 5-HT<sub>6</sub> receptor. Adolescence. Depression.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Depressão e o estresse

O Transtorno Depressivo (TD), ou simplesmente depressão, é nos dias de hoje, a doença de maior prevalência entre os chamados transtornos psiquiátricos. Relatórios emitidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) destacam a depressão como a primeira maior causa de incapacidade e diminuição de anos de vida (Shali et al., 2016), sendo ainda mais relevante ao se considerar apenas as pessoas entre 10 e 34 anos (Murray et al., 2012). O TD afeta aproximadamente 4,4% da população mundial, sendo que na população juvenil o número chega a 8% (Kapornai, Vetró, 2008), e apresenta um custo total para a população que ultrapassa 80 bilhões de dólares (Davidson, 2010; Chang et al., 2012).

Pacientes deprimidos podem apresentar uma série de sintomas físicos, como distúrbios no apetite, distúrbios no sono, cansaço, bem como psicológicos, como ideias de suicídio, humor deprimido e anedonia, que é a falta de prazer em atividades consideradas prazerosas (Moreno et al., 2011). Além disso, apresentam maior vulnerabilidade para desenvolver outros tipos de doenças, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, por exemplo (Knol, et al., 2006; Elderon, Whooley, 2013).

O diagnóstico do TD é completamente subjetivo, uma vez que depende de respostas dadas pelo próprio paciente, acerca dos sintomas apresentados, já que ainda não existem marcadores biológicos ou moleculares confiáveis (Krishnan, Nestler, 2008).

O tratamento da depressão é de extrema importância e pode ser feito com diferentes classes de medicamentos, porém estes apresentam um grande número de efeitos colaterais que muitas vezes dificultam a adesão dos pacientes. Além da latência de aproximadamente três semanas para o início dos efeitos, apenas 60% dos pacientes respondem ao tratamento (Schosser, et al., 2012).

Hoje o estresse é considerado um dos principais fatores desencadeantes da depressão. O acúmulo de eventos adversos durante a vida de um indivíduo, como o luto, o desemprego, a pobreza, problemas familiares e sociais se constitui um importante fator etiológico para a ocorrência da doença (Brown, Harris, 1978; McEwen, 1998; Farmer, McGuffin, 2003; Willner et al., 2012).

Sabe-se que a resposta fisiológica mais importante do organismo frente a um agente estressor é a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA) que resulta na liberação de glicocorticoides, cortisol para os humanos e corticosterona para os roedores (Munk et al., 1984). Além disso, os receptores dos glicocorticoides apresentam uma importante distribuição nas regiões límbicas do cérebro, como no hipocampo e no córtex pré-frontal, que apresentam grande relação com transtornos do humor como a depressão (Swaab et al., 2005).

Porém, a maior parte dos estudos já realizados neste sentido utilizaram animais adultos, onde o SNC já se desenvolveu plenamente, sendo ainda necessários mais estudos em animais adolescentes onde o SNC ainda está em desenvolvimento.

## **1.2 Estresse social na adolescência**

A adolescência é um período extremamente dinâmico e considerado como de alto grau de estresse na vida dos indivíduos. É um período de grandes mudanças de caráter biológico, como a maturação física e cerebral, bem como de caráter social e emocional, como o aumento das interações sociais (Spear, 2000). Experiências estressantes na adolescência podem levar à ocorrência de inúmeros transtornos comportamentais como ansiedade, depressão, abuso de drogas e hiperatividade (Kaltiala-Heino et al., 2000; Gladstone et al., 2006; Bibancos et al., 2007; Holmberg et al., 2008; Paus et al., 2008; Tharp-Taylor et al., 2009). Especificamente nesse período da vida, os fatores estressantes de ordem social estão muito presentes, sendo a subjugação, ou derrota social, decorrente do *bullying* um dos mais frequentes (Buwalda et al., 2010).

O desenvolvimento cerebral na adolescência é constituído por uma variedade de mudanças neuroquímicas e estruturais em diferentes áreas do sistema límbico (Blakemore, 2008). Diferentes áreas do cérebro ainda estão em desenvolvimento durante a adolescência, porém o córtex pré-frontal tem se mostrado particularmente vulnerável a estímulos estressantes (Bibancos et al., 2007; Radley et al., 2008). Adolescentes que passaram por algum tipo de abuso emocional em suas vidas apresentam uma significativa diminuição na memória espacial de trabalho, demonstrando a influência dos estressores sociais sobre o desenvolvimento estrutural

do córtex pré-frontal levando a déficits cognitivos na vida adulta (Majer et al., 2010; Hanson et al., 2012).

Neste sentido, trabalhos realizados com roedores também demonstraram que experiências de derrotas sociais crônicas podem induzir mudanças neurofisiológicas, endócrinas e comportamentais (Blanchard et al., 2001; Koolhaas et al., 2001; Buwalda et al., 2005; Alves-dos-Santos, 2014). De Lima e colaboradores, por exemplo, verificaram um aumento da atividade motora e uma redução da memória associados com uma redução dos níveis de serotonina no hipocampo, no hipotálamo e no córtex pré-frontal, em camundongos adolescentes submetidos a um protocolo de estresse crônico imprevisível.

### **1.3 Modelos animais de depressão**

Um modelo animal é considerado adequado para a realização de experimentos quando apresenta etiologia, expressão fenotípica e resposta terapêutica semelhante ao que ocorre nos humanos (Chiavegatto, 2011). Produzir um modelo animal para um transtorno psiquiátrico é muito difícil, uma vez que sintomas como humor deprimido, culpa, entre outros, são impossíveis de serem observados em animais. Porém, alguns sintomas como a anedonia vêm sendo verificados em modelos animais de estresse crônico.

Diversos modelos animais para a depressão vêm sendo utilizados ao longo dos anos como nado forçado, o estresse por restrição, o estresse crônico imprevisível, entre outros (Krishnan, Nestler, 2011; Darcet et al., 2016). Porém estes carecem de uma validade etiológica, uma vez que não simulam acontecimentos corriqueiros na vida de um humano.

O modelo utilizado no presente trabalho foi o de subjugação social prolongada que vem sendo amplamente utilizado desde o início da década de 1990 (Kudryavtseva et al., 1991) até os dias de hoje (Hollis, Kabbaj, 2014; Isingrini 2016), em roedores adultos, com o objetivo de observar as respostas de cada indivíduo frente a um agente estressor psicossocial.

Também neste sentido, nosso laboratório vem realizando inúmeros trabalhos com este modelo, utilizando diferentes protocolos em camundongos adolescentes, com o objetivo de investigar diferentes vias moleculares (Pereira-Junior, 2008; Alves-dos-Santos, 2014; Resende et al., 2016; Salvador-Carrillo, 2017).

Neste modelo, os camundongos machos adolescentes são colocados em contato com camundongos mais agressivos em caixas de pareamento, por um determinado período de tempo, com o objetivo de induzir uma submissão social devido às derrotas constantes. Esse modelo, diferentemente dos citados anteriormente, apresenta uma boa validade etiológica, uma vez que se assemelha a situações de *bullying* sofridas por humanos.

Estudos com ênfase no sistema serotoninérgico, utilizando este modelo, vêm demonstrando resultados interessantes. Berton e colaboradores (1999), utilizando um episódio de subjugação social em ratos adultos, relataram a ocorrência de comportamento do tipo depressivo como uma imobilidade maior no teste de nado forçado, acompanhado de uma diminuição na densidade dos transportadores da serotonina (5-HTT) no hipocampo. Estes efeitos foram todos revertidos com o uso crônico de fluoxetina.

Em 2010 Bartolomucci e colaboradores submeteram camundongos selvagens e heterozigotos para o gene do 5-HTT a um protocolo de subjugação social prolongada. Eles verificaram que os animais heterozigotos apresentam uma maior vulnerabilidade ao estresse com aumento da esquiva social devido à diminuição do *turnover* de serotonina (5-HT) no córtex pré-frontal.

Um estudo de Iñiguez e colaboradores (2014), utilizando episódios repetidos de subjugação social em camundongos adolescentes, observou que os animais apresentaram uma redução na preferência por sacarose e um aumento no tempo de imobilidade no nado forçado, sendo a fluoxetina capaz de reverter estes quadros comportamentais do tipo depressivo.

## **1.4 Resiliência e suscetibilidade ao estresse**

As respostas dos indivíduos ao estresse são extremamente heterogêneas. Uma parcela da população é resistente ao estresse, indicando que, de forma isolada ele não representa uma causa para a ocorrência da doença, mas representa um fator de risco moderado ao desenvolvimento da depressão (Charney, 2004; Kendler et al., 1999). Sabe-se que a resiliência, diferente do pensamento comum, é um fenômeno ativo que depende de um conjunto de modificações moleculares, comportamentais, neurais entre outras para acontecer (Zannas et al., 2014). Indivíduos resilientes apresentam características como uma grande flexibilidade cognitiva (Yehuda et al., 2006). Contudo, estudos baseados nos substratos neurais e moleculares e sua relação com a suscetibilidade e resiliência ainda são insuficientes.

Assim como os humanos, os animais também possuem alterações comportamentais variadas quando submetidos ao estresse crônico, representando uma importante ferramenta para estudar a resiliência e a suscetibilidade aos efeitos do estresse. Strekalova e colaboradores (2004) utilizando camundongos C57BL/6 machos adultos, conseguiram identificar um subgrupo que não apresentou anedonia no teste de preferência por sacarose após ser submetido à um estresse crônico. Recentemente em nosso laboratório, utilizando camundongos machos adolescentes submetidos a um estresse psicossocial prolongado, também identificamos um subgrupo resiliente aos efeitos anedônicos no teste de preferência por sacarose (Alves-dos-Santos, 2014).

Tendo em vista que a adolescência é um período crítico no desenvolvimento dos indivíduos, estudos sobre suas respostas ao estresse crônico, bem como sua resiliência ou suscetibilidade ao estresse são imprescindíveis.

## **1.5 Comportamentos emocionais e o receptor 5-HT<sub>6</sub> da serotonina**

A serotonina, um neurotransmissor muito abundante no SNC, é sintetizada em neurônios localizados nos núcleos da *raphe* e apresenta inúmeras projeções para outras regiões encefálicas. Dentre os importantes papéis da 5-HT no SNC, pode-se destacar seu envolvimento no processo de neurodesenvolvimento e plasticidade



sináptica nos próprios neurônios serotoninérgicos e na maturação de uma variedade de sistemas neuronais (Mazer et al., 1997; Whitaker-Azmitia et al., 2000).

A neurotransmissão serotoninérgica modula a liberação de diversos neurotransmissores (Barnes, Sharp, 1999) e participa de inúmeras alterações comportamentais e afetivas observadas nos transtornos psiquiátricos do humor (Graeff et al., 1996). Dentre as alterações observadas, pode-se destacar aquelas no comportamento sexual (Gonzalez et al., 1994), na cognição (Murphy et al., 2002), na atividade motora (Geyer et al., 2001) e na agressividade e dominância (Nelson e Chiavegatto, 2001), que estão relacionadas com transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, entre outros (Frazer, Hensler, 1994; Sanchez et al., 2010).

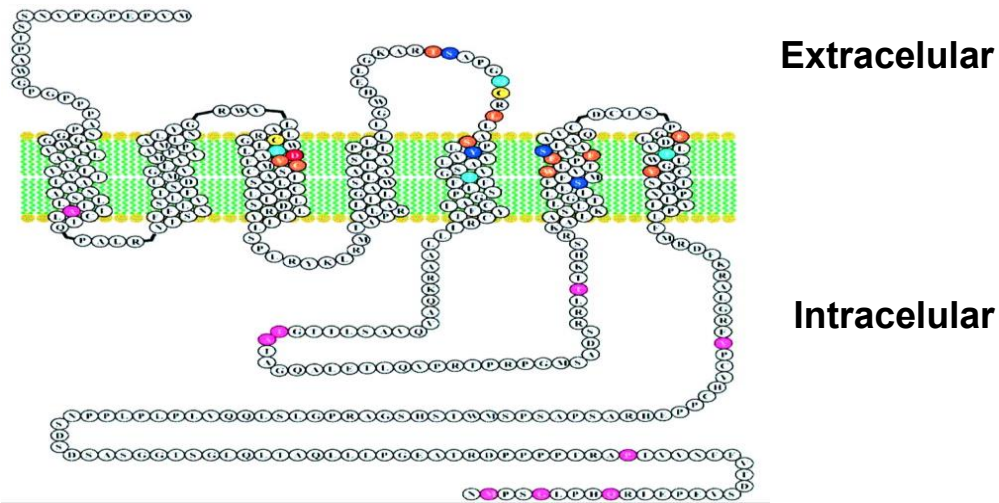
Existem até o momento sete tipos de receptores de 5-HT (5-HT<sub>1</sub> a 5-HT<sub>7</sub>) que são divididos em 15 diferentes subtipos (Hoyer, 2002). O alvo deste estudo foi o receptor 5-HT<sub>6</sub>, pois um estudo prévio do nosso laboratório observou um aumento na expressão gênica deste receptor no hipocampo de animais submetidos a um protocolo de isolamento social. Os demais tipos de receptores serotoninérgicos, neste mesmo trabalho, apresentaram diminuição da expressão (Bibancos et al., 2007).

O receptor 5-HT<sub>6</sub>, último receptor serotoninérgico descrito, foi clonado pela primeira vez em 1993 por 3 grupos diferentes (Monsma et al., 1993; Plassat et al., 1993; Ruat et al., 1993). Apresenta 7 domínios transmembrânicos que são ligados entre si por 3 alças internas e 3 alças externas sendo codificado pelo gene *Htr6*, homólogo entre humanos, camundongos e ratos (Karila et al., 2015). Este gene apresenta 2341 pares de bases em camundongos, 1925 em ratos e 1984 em humanos sendo 3 éxons separados por 2 íntrons (Mitchell, Neumaier, 2005).

A proteína HTR6 codificada apresenta 440 aminoácidos em humanos e camundongos e 438 em ratos tendo um peso molecular de aproximadamente 46,96 kDa (Kohen et al., 1996) (Fig.1).

Em contraste com a maioria dos outros receptores serotoninérgicos, que apresentam um alto número de isoformas geradas por *splicing* alternativo, o receptor 5-HT<sub>6</sub> não apresenta isoformas com função importante no organismo (Yun et al., 2011).

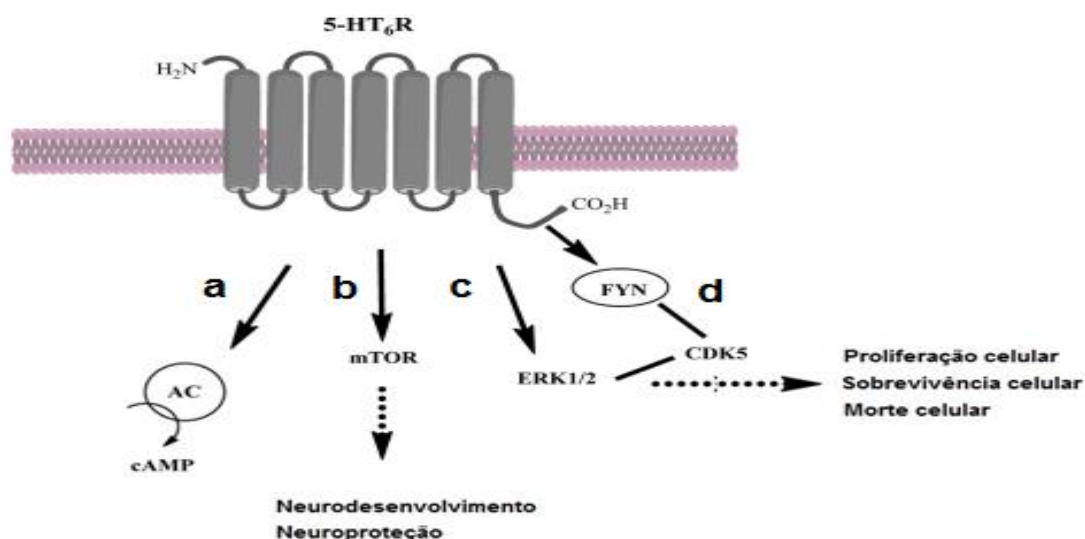
**Figura 1** - Representação da proteína HTR6.



Proteína HTR6, formada por uma sequência de 440 aminoácidos. (Adaptado de Hirst et al., 2003).

Trata-se de um receptor de membrana acoplado à proteína Gs, que estimula a adenilil ciclase e leva ao aumento dos níveis de AMPc (Codony et al., 2010). Além desta via canônica, pode ter atuações em outras como a do mTOR que é importante para o neurodesenvolvimento e a neuroproteção e também as vias da FYN, CDK e ERK1/2 que têm participação na proliferação, sobrevivência e morte celular (Karila et al., 2015) (Fig.2).

**Figura 2** - Principais vias de atuação do receptor 5-HT<sub>6</sub>.



Representação esquemática das principais vias que o receptor 5-HT<sub>6</sub> atua. a) Via AMPc, b) Via mTOR, c) vias ERK1/2, d) Via FYN-CDK5. (Adaptado de Karila et al., 2015).

Sua distribuição é abundante no SNC sendo que, em humanos, se dá principalmente no estriado, hipocampo e córtex pré-frontal (Marazziti et al., 2012), enquanto que em ratos está predominantemente presente no tubérculo olfatório, estriado, hipocampo e núcleo *accumbens* (Ward et al., 1995; Hirst et al., 2003). Camundongos, por sua vez, apresentam uma baixa expressão do receptor 5-HT<sub>6</sub> nas diferentes áreas como o córtex pré-frontal, o hipocampo e o estriado (Hirst et al., 2003).

Diversos estudos vêm demonstrando um importante envolvimento do receptor 5-HT<sub>6</sub> com a cognição, memória e alterações do humor (Loiseau et al., 2008; Wesolowska, 2007). Isso se comprova com trabalhos que observaram que a administração periférica de antagonistas do receptor 5-HT<sub>6</sub>, em ratos, promove uma melhora significativa na memória e no aprendizado, observada no labirinto aquático de Morris e no teste de reconhecimento de objeto novo (Hirst et al., 2006; Woolley et al., 2003). Contraditoriamente, outros trabalhos relataram atividades antidepressivas e ansiolíticas após a administração periférica de agonistas do receptor 5-HT<sub>6</sub> em roedores no teste de suspensão pela cauda, nado forçado e preferência por sacarose

(Svenningsson et al., 2007; Cheng Liu et al., 2015). Esse antagonismo de ações ainda não está completamente elucidado, porém acredita-se que isso ocorra devido à interação do receptor 5-HT<sub>6</sub> com diferentes vias de outros neurotransmissores como da acetilcolina (Woolley et al., 2003), da dopamina (Dawson, Li, 2003), do glutamato entre outras (Dawson et al., 2000).

Contudo, apesar das evidências apresentadas nos tópicos acima demonstrarem uma relação entre o estresse social crônico, a neurotransmissão serotoninérgica e o desenvolvimento de diferentes transtornos psiquiátricos, estudos baseados no efeito direto da subjugação social sobre a expressão gênica e proteica do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>6</sub>, tanto na vida adulta quanto na adolescência ainda não foram relatados.

## 2 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o modelo de subjugação social em camundongos machos adolescentes foi capaz de induzir alterações comportamentais do tipo depressivo, e de esquiva social, em uma população de animais suscetíveis. Interessantemente, demonstramos que não existe uma relação entre a anedonia e a esquiva social, ou seja, possivelmente as vias neurais que têm participação na anedonia são diferentes das relacionadas à esquiva social.

Através das análises moleculares, observamos uma possível relação entre a expressão gênica do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>6</sub> no hipotálamo e a suscetibilidade ao estresse psicossocial em camundongos adolescentes, uma vez que sua expressão estava reduzida somente no subgrupo dos suscetíveis. Estes resultados sugerem que a redução do efeito da serotonina, via receptores 5-HT<sub>6</sub> no hipotálamo, poderia participar dos efeitos do estresse mediados por esta área cerebral. A hipótese de uma relação causal deverá ser investigada.

A redução da expressão gênica do receptor 5-HT<sub>6</sub> no estirado dorsal, em ambos os subgrupos, indica uma vulnerabilidade desta área frente ao estresse psicossocial, porém, de forma independente à resiliência e suscetibilidade aos seus efeitos anedônicos.

Além disso, mostramos que apesar de camundongos apresentarem uma baixa expressão proteica do receptor 5-HT<sub>6</sub> no SNC, quando comparada aos humanos e ratos, o núcleo paraventricular do hipotálamo e o tubérculo olfatório são áreas onde este receptor se expressa em quantidades significativas nesta espécie durante a adolescência.

Estes resultados representam uma importante contribuição acerca do receptor 5-HT<sub>6</sub>. De forma inédita, demonstramos uma relação entre sua expressão gênica hipotalâmica, e as respostas anedônicas frente ao estresse psicossocial em animais adolescentes. Adicionalmente, reportamos sua localização proteica em áreas cerebrais de camundongos, até então não relatadas.

Futuramente, será necessário um estudo detalhado dos mecanismos moleculares envolvidos nessas alterações cerebrais pontuais da expressão gênica do receptor 5-HT<sub>6</sub>, bem como o entendimento do papel que estas alterações possuem frente ao estresse psicossocial e aos efeitos anedônicos.

## REFERÊNCIAS\*

Alves-dos Santos L. Suscetibilidade e resiliência aos efeitos da subjugação social prolongada em camundongos machos adolescentes: Estudo do BDNF cerebral. [Dissertação (Mestrado em Farmacologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2014.

Arellano, JI, Guadiana, SM, Breunig, JJ, Rakic, P, Sarkisian, MR. Development and distribution of neuronal cilia in mouse neocortex. *J. Comp. Neurol.* 2012; 520: 848–73.

Baik, JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front. Neural Circuits.* 2013; 7: 152.

Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999; 38(8): 1083-152.

Bartolomucci A, Carola V, Pasucci T, Puglisi-Allegra S, Cabib S, Lesch KP, Parmigiani S, Palanza P, Gross C. Increased vulnerability to psychosocial stress in heterozygous serotonin transporter knockout mice. *Disease models and mechanisms.* 2010; 3: 459-70.

Beeler, JA, Cools, R, Luciana, M, Ostlund, SB, Petzinger, G. A kinder, gentler dopamine highlighting dopamine's role in behavioral flexibility. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 4.

Berton O, Durand M, Aguerre S, Mormede P, Chaouloff F. Behavioral, neuroendocrine and serotonergic consequences of single social defeat and repeated fluoxetine pretreatment in the Lewis rat strain. *Neuroscience.* 1999; 92: 327-41.

Bibancos T, Jardim DL, Aneas I, Chiavegatto S. Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. *Genes Brain Behav.* 2007 Aug;6(6):529-39.

Blakemore SJ. The social brain in adolescence. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9: 267-277.

\* De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. [updated 2011 Jul 15]. Available from: <http://www.icmje.org>

Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav.* 2001; 73: 261-71.

Branchek, TA, Blackburn, TP. 5-HT<sub>6</sub> receptors as emerging targets for drug discovery. *Ann. Rev. Pharmacol.* 2000; 40:319–34.

Brodsky M, Lesiak AJ, Croicu A, Cohenca N, Sullivan JM, Neumaier JF. 5-HT<sub>6</sub> receptor blockade regulates primary cilia morphology in striatal neurons. *Brain Research.* 2017; 10–19.

Brown GW, Harris T. Social origins of depression: a reply. *Psychological Medicine.* 1978; 8(4): 577-588.

Buwalda B, Geerdink M, Vidal J, Koolhaas JM. Social behavior and social stress in adolescence: a focus on animal models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(8): 1713-21.

Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, De Boer SF, Korte SM, et al. Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29: 83-97.

Chang, et al. Economic burden of depression in South Korea. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2012; 47:683-89.

Charney, DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161, 195–216.

Chiavegatto S. Metodologia em Modelos Animais. In: Miguel EC; Gentil V; Gattaz WF.(Org.). *Clínica Psiquiátrica*. Barueri: Manole; 2011: 2080-8.

Codony, X, Vela, JM, Ramírez, MJ. 5-HT<sub>6</sub> receptor and cognition. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 11 (1): 94–100.

Cornejo, MP., Hentges, ST, Maliqueo, M, Coirini, H, Becu-Villalobos, D, and Elias, CF. Neuroendocrine Regulation of Metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2016; 28.



Darcet F, Gardier AM, Gaillard R, David DJ, Guilloux JP. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. A Translational Review in Animal Models of the Disease. *Pharmaceuticals* 2016, 9(1), 9 – 51.

Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 04.

Dawson LA., Li P. Effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor blockade on the neurochemical outcome of antidepressant treatment in the frontal cortex of the rat. *J Neural Transm*. 2003; 110: 577 – 90.

Dawson L A., Nguyen HQ, Li P. In vivo effects of the 5-HT<sub>6</sub> antagonist SB-271046 on striatal and frontal cortex extracellular concentrations of noradrenaline, dopamine, 5-HT, glutamate and aspartate. *Br J Pharmacol*. 2000; 130: 23 – 26.

de Lima AP, Sandini TM, Reis-Silva TM, Massoco CO. Long-lasting monoaminergic and behavioral dysfunctions in a mice model of socio-environmental stress during adolescence. *Behav Brain Res*. 2017; 317: 132–40.

Dudek M, Marcinkowska M, Bucki A, Olczyk A, Kołaczowski M. Idalopirdine – a small molecule antagonist of 5-HT<sub>6</sub> with therapeutic potential against obesity. *Metab Brain Dis*. 2015; 30:1487–94.

Elderon L, Whooley MA. Depression and Cardiovascular Disease. *Symposium on Psychosocial Factors in Cardiovascular Disease*. 2013; 55: 511-23.

Farmer AE, McGuffin P. Humiliation, loss and other types of life events and difficulties: a comparison of depressed subjects, healthy controls and their siblings. *Psychological Medicine*. 2003; 33(7): 1169–75.

Frazer A; Hensler JG. Serotonin. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 5th Ed. Edited by Siegel et al. Published by Raven Press Ltd, New York, 1994.

Furay AR, McDevitt RA, Miczeck KA, Neumaier JF. 5-HT<sub>1B</sub> mRNA expression after chronic social stress. *Behavioural Brain Research*. 2011; 244: 350-57.

Gabbay V, Ely BA, Li Q, Bangaru SD, Panzer AM, Alonso CM, Castellanos FX, Milham MP. Striatum-based circuitry of adolescent depression and anhedonia. *Journal of the American of Child Adolescent Psychiatry* 2013; 52 (6):628–41.

Garfield AS, Burke LK, Shaw J, Evans ML, Heisler LK. Distribution of cells responsive to 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist-induced hypophagia. *Behavioural Brain Research*. 2014; 266: 201–6.

Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 156(2-3): 117-54.

Gladstone GL, Parker GB, Malhi GS. Do bullied children become anxious and depressed adults? A cross-sectional investigation of the correlates of bullying and anxious depression. *J Nerv Ment Dis*. 2006; 194: 201-8.

Golden SA, Covington HE 3rd, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nature Protocols*. 2011; 6(8): 1183-91.

Gonzalez MI, Farabolini F, Albonetti E, Wilson CA. Interactions between 5-hydroxytryptamine (5-HT) and testosterone in the control of sexual and nonsexual behaviour in male and female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994; 47: 591-601.

Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996; 54(1): 129-41.

Hanson JL, Chung MK, Avants BB, Rudolph KD, Shirtcliff EA, Gee JC, Davidson RJ, Pollak SD. Structural variations in prefrontal cortex mediate the relationship between early childhood stress and spatial working memory. *J Neurosci*. 2012; 32: 7917-25.

Heshmati M, Russo SR. Anhedonia and the Brain Reward Circuitry in Depression. *Current Behavioral Neuroscience Report*. 2015; 2 (3):146–53.

Higgs S, Cooper AJ, Barnes NM. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist, lorcaserin, and the 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, SB-742457, promote satiety; a microstructural analysis of feeding behavior. *Psychopharmacology*. 2016; 233: 417–24.

Hirst WD, Abrahamsen B, Blaney FE, Calver AR, Aloj L, Price GW and Medhurst AD. Differences in the Central Nervous System Distribution and Pharmacology of the Mouse 5-Hydroxytryptamine-6 Receptor Compared with Rat and Human Receptors Investigated by Radioligand Binding, Site-Directed Mutagenesis, and Molecular Modeling. *Mol Pharmacol* 2003;64:1295-1308.

Hirst WD, Stean TO, Rogers DC, Sunter D, Pugh P, Moss SF, Bromidge SM, Riley G, Smith DR, Bartlett S, Heidbreder CA, Atkins AR, Lacroix LP, Dawson LA, Foley AG, Regan CM, Upton N. SB-399885 is a potent, selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. *Eur J Pharmacol*. 2006; 553:109–19.

Holenz J; Pauwels PJ.; Diaz JL.; Merce R; Codony X; Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Discovery Today* 2006, 11, 283–99.

Hollis F, Kabbaj M. Social Defeat as an Animal Model for Depression. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*. 2014; 55 (2):221-32.

Holmberg K, Hjern A. Bullying and attention-deficit- hyperactivitydisorder in 10-year-olds in a Swedish community. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50: 134-38.

Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2002; 71: 533–54.

Huang GB, Zhao T, Muna SS, Bagalkot TR, Jin HM, Chae HJ, Chung YC. Effects of chronic social defeat stress on behaviour, endoplasmic reticulum proteins and choline acetyltransferase in adolescent mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013; 16 (7):1635–47.

Iñiguez SD, Riggs LM, Nieto SJ, Dayrit G, Zamora NZ, Shawhan KL, Cruz B, Warren BL. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *The International Journal on the Biology of Stress*. 2014; 17: 247-55.

Kaltiala-Heino R, Rimpelä M, Rantanen P, Rimpelä A. Bullying at school-an indicator of adolescents at risk for mental disorders. *J Adolesc*. 2000; 23: 661-74.

Kapornai K, Vetró A. Depression in children. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21: 1-7.

Karila D, Freret T, Bouet V, Boulouard M, Dallemagne P, Rochais C. Therapeutic Potential of 5-HT<sub>6</sub> Receptor Agonists. *J Med Chem*. 2015; 20 :7901-12.

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156:837–841.

Kerestes R, Harrison BJ, Dandash O, Stephanou, Whittle S, Pujol, Davey GC. Specific functional connectivity alterations of the dorsal striatum in young people with depression. *Neuroimage Clinical*. 2015; 7:266–72.

Kieran N, Ou XM, Iyo AH. Chronic social defeat downregulates the 5-HT<sub>1A</sub> receptor but not Freud-1 or NUDR in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*. 2010; 469: 380-84.

Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006; 49: 837-45.

Kohen R, Metcalf M.A, Khan N, Druck T, Huebner K, Lachowicz J.E, Meltzer H.Y, Sibley D.R, Roth B.L, Hamblin M.W. Cloning, Characterization, and Chromosomal Localization of a Human 5-HT<sub>6</sub> Serotonin Receptor. *Journal of Neurochemistry*. 1996; 66: 47-56.

Koolhaas JM, Meerlo P, De Boer SF, Strubbe JH, Bohus B. The temporal dynamics of the stress response. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997; 21: 775-82.

Krishnan V, Nestler EJ. Animal Models of Depression: Molecular Perspectives. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011; 7: 121-47.

Kudryavtseva NN, Bakshtanovskaya IV, Koryakina LA. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991; 38 (2):315-20.

Liu K.C., Li J.Y., Tan H.H., Du C.X., Xie W., Zhang Y.M., Ma W.L., Zhang L. Serotonin<sub>6</sub> receptors in the dorsal hippocampus regulate depressive like behaviors in unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned Parkinson's rats. *Neuropharmacology*. 2015; 95: 290-8.

Loiseau F, Dekeyne A, Millan MJ. Pro-cognitive effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists in the social recognition procedure in rats: implication of the frontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 196:93–104.

López,M, Nogueiras,R, Tena-Sempere,M, and Dieguez,C. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016; 12: 421-32.

Majer M, Nater UM, Lin J-MS, Capuron L, Reeves WC. Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: a pilotstudy. *BMC Neurol*. 2010; 10:61.

Marazziti D, Baroni S, Pirone A, Giannaccini G, Betti L, Schmid L, Vatteroni E, Palego L, Borsini F, Bordi F, Piano I, Gargini C, Castagna M, Catena-Dell'Osso M, Lucacchini A. Distribution of Serotonin Receptor of Type 6 (5-HT<sub>6</sub>) in Human Brain Post-mortem. A Pharmacology, Autoradiography and Immunohistochemistry Study. *Neurochem Res*. 2012; 37:920–27.

Mazer C, Muneyyirci J, Taheny K, Raio N, Borella A, Whitaker-Azmitia P. Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits. *Brain Res*. 1997; 760(1-2): 68-73.

McEwen BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840: 33–44.

Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT<sub>6</sub> receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 108: 320 – 33.

Monsma, FJ, Shen, Y, Ward, RP, Hamblin, MW, & Sibley, DR. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Mol Pharmacol.* 1993; 43: 320 – 27.

Moreno RA, Moreno DH, Demétrio FN. In: Miguel EC; Geltil V; Gattaz WF. (Org.) *Clínica Psiquiátrica.* 1 ed. Barueri, SP: Manole. 2011; 2: 1158-175.

Morrison, SF and Nakamura, K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci.* (Landmark. Ed). 2011; 16: 74-104.

Munk A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 1984; 5(1): 25-44.

Murphy FC, Smith KA, Cowen PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 163(1): 42-53.

Murray CJL, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380: 2197-223.

Nelson RJ, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. *Trends Neurosci.* 2001; 24(12): 713-9.

Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9: 947-57.

Persson T, Roos BE. 5-hydroxytryptophan for depression. *The Lancet.* 1967; 2: 987–88.

Plassat, JL, Amlaiky, N, & Hen, R. Molecular cloning of a mammalian serotonin receptor that activates adenylate cyclase. *Mol Pharmacol.* 1993; 44: 229 – 36.

Pereira-Junior J. Estudos dos Telômeros em tecido hipocampal de camundongos submetidos a um estresse psicossocial prolongado. [dissertação (Mestrado em Farmacologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2008.

Poluzzi, E, Piccinni, C, Sangiorgi, E, Clo, M, Tarricone, I., Menchetti, M, De Ponti, F. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (12): 2095–2101.

Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology reviews.* 2009; 35 (1): 192-216.

Radley JJ, Rocher AB, Rodriguez A, Ehlenberger DB, Dammann M, McEwen BS, Morrison JH, Wearne SL, Hof PR. Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol.* 2008; 507: 1141-150.

Razzoli M, Andreoli M, Michielin F, Quarta D, Sokal DM. Increased phasic activity of VTA dopamine neurons in mice 3 weeks after repeated social defeat. *Behavioural Brain Research.* 2011; 218 (1):253-7.

Resende LS, Amaral CE, Soares RBS, Alves AS, Alves-dos-santos L, Britto LRG, Chiavegatto S. Social stress in adolescents induces depression and brain-region-specific modulation of the transcription factor MAX. *Translational Psychiatry.* 2016; 6 (10):e914

Roberts JC, Reavill C, East SZ, Harrison PJ, Patel S, Routledge C, Leslie RA. The distribution of 5-HT receptors in rat brain: an autoradiographic binding study using the radiolabelled 5-HT receptor antagonist 6 125 [I]SB-258585. *Brain Research.* 2002; 934: 49–57.

Ruat, M, Traiffort, E, Arrang, JM, Tardivel-Lacombe, J, Diaz, J, Leurs, R. A novel rat serotonin (5-HT<sub>6</sub>) receptor: molecular cloning, localization and stimulation of cAMP accumulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 193: 268 – 76.

Salvador-Carrillo JF. Suscetibilidade e resiliência aos efeitos da subjugação social prolongada em camundongos machos adolescentes: estudo da enzima neuronal de síntese do óxido nítrico (nNOS). [dissertação (Mestrado em Farmacologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2017.

Sanchez RL, Reddy AP, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of the midbrain corticotropin releasing factor and urocortin systems in macaques *Neuroscience.* 2010; 171: 893-909.

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence. *Am. J. Psychiatry.* 1965; 122: 509-22.

Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, Kasper S. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)-where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22: 453-68.

Shali TZ, Banerjee P, Tarazi FI. The Preclinical and Clinical Effects of Vilazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Expert Opinion on Drug Discovery.* 2016; 12-59.

Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 24: 417-63.

Strekalova T, Spanagel R, Bartsch D, Henn FA, Gass P. Stress-Induced Anhedonia in Mice is Associated with Deficits in Forced Swimming and Exploration. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29: 2007–17.

Sun J, Wang F, Hong G, Pang M, Xu H, Li H, Tian F, Fang R, Yao Y, Liu J. Antidepressant-like effects of sodium butyrate and its possible mechanisms of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neuroscience Letters.* 2016; 618: 159-66.

Svenningsson P, Tzavara ET, Qi H, Carruthers R, Witkin JM, Nomikos GG, Greengard P. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor stimulation. *J Neurosci.* 2007; 27: 4201-9.

Swaab DF, Bao A, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Review.* 2005; 4 (2):141-91.

Tharp-Taylor S, Haviland A, D'Amico EJ. Victimization from mental and physical bullying and substance use in early adolescence. *Addict Behav* 2009; 34: 561-67.

Toth I, Neumann ID. Animal models of social avoidance and social fear. *Cell Tissue Res.* 2013; 354(1): 107-18.



Vitale G, Ruggieri V, Filaferro M, Frigeri C, Alboni S, Tascetta F, Brunello N, Guerrini R, Cifani C, Massi M. Chronic treatment with the selective NOP receptor antagonist [Nphe(1), Arg (14), Lys (15)]N/OFQ-NH (2) (UFP-101) reverses the behavioural and biochemical effects of unpredictable chronic mild stress in rats. *Psychopharmacology*. 2009; 207(2):173–89.

Ward RP., Hamblin MW., Lachowicz JE., Hoffman BJD., Sibley DR., Dorsa DM. Localization of serotonin subtype 6 receptor messenger RNA in the rat brain by in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience*. 1995; 64:1105-1111.

Wesolowska A. Study into a possible mechanism responsible for the antidepressant-like activity of the selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-399885 in rats. *Pharmacol Rep*. 2007; 59:664–71.

Whitaker-Azmitia P, Zhou F, Hobin J, Borella A. Isolation-rearing of rats produces deficits as adults in the serotonergic innervation of hippocampus. *Peptides*. 2000; 1(11): 1755-9.

Whitaker AM, Gilpin NW, Edwards S. Animal Models of Post-Traumatic Stress Disorder and Recent Neurobiological Insights. *Behavioural pharmacology*. 2014;25(0):398-409.

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav*. 2012; 7634(12): 216-23.

Wong P, Sze Y, Gray LJ, Chang CCR, Cai S, Zhang X. Early life environmental and pharmacological stressors result in persistent dysregulations of the serotonergic system. *Front. Behav. Neurosci*. 2015; 9:94.

Woolley ML, Marsden CA, Sleight AJ, Fone KC. Reversal of a cholinergic-induced deficit in a rodent model of recognition memory by the selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, Ro 04-6790. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 170:358–67.

Woolley ML, Charles AM, Kevin CF. 5-HT<sub>6</sub> receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004; 3:59–79.

Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behav Brain Res.* 2006; 166:189–96.

Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Saito H. Central distribution and function of 5-HT<sub>1A</sub> receptor subtype in the rat brain. *Life Sciences.* 1998; 1473-77.

Yu T, Guo M, Garza J, Rendon S, Sun XL, Zhang W. Cognitive and neural correlates of depression-like behavior in socially defeated mice: an animal model of depression with cognitive dysfunction. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2011, 14(3):303–17.

Yun HM e Rhim H. The Serotonin-6 Receptor as a Novel Therapeutic Target. *Exp Neurobiol.* 2011; 20(4): 159-68.

Zannas AS, West A. Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience.* 2014; 0:157 –70.