

Wojciech Kostowski

Czy nowsze badania nad patomechanizmem stresu i depresji zmieniają poglądy na mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych?

Do novel research on stress and depression change our opinion about mechanism of action of antidepressants?

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Nowsze badania poszerzyły znacznie wiedzę o patomechanizmie stresu i depresji, w szczególności w zakresie roli osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA). Wykazano np., że o ile w ostrej fazie depresji występuje nadmierne wydzielanie CRH, ACTH i kortyzolu, to w depresji chronicznej wydzielanie ACTH maleje. Wynika to prawdopodobnie z silnego zwrotnego hamującego wpływu kortyzolu. Nowe strategie terapeutyczne mogą zatem wiązać się z wprowadzeniem antagonistów CRH i kortyzolu. Rozszerzyła się też znacznie wiedza o mechanizmach molekularnych związanych z działaniem leków przeciwdepresyjnych, szczególnie w zakresie wtórnych przekaźników komórkowych, kinaz białkowych i czynników transkrypcyjnych. Istotne znaczenie ma też nasilenie przez leki przeciwdepresyjne wydzielania czynników wzrostu neuronów (neurotropowych). Mechanizmy hormonalne i zmiany na poziomie molekularnym mogą stanowić ważny mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych, wykraczający poza synapsy monoaminergiczne.

Summary

Recent research is producing real improvements in our understanding the stress, depression and mechanism of antidepressant action of drugs. In particular, the broadening of our understanding of the role of HPA axis in depression is opening new ways for pharmacotherapy of depression. It has been reported that acute depression is characterized by hypersecretion of CRH, ACTH and cortisol. On the other hand, in chronic depression cortisol remained elevated while ACTH levels are reduced. Antagonists of CRH and cortisol could, therefore, represent a new generation of antidepressants. Further, it has been found that the molecular basis of antidepressant action involves postreceptor components such as second messenger systems, protein kinases and transcription factors. Antidepressant drugs have also been reported to stimulate the production of neurotropic factors and neurotrophins thus counteracting the neurodegenerative processes associated with stress and depression. Therefore, it has become apparent that antidepressants share mechanisms beyond the monoamine synapse. These mechanisms seem to be at least as important as the monoaminergic ones.

Słowa kluczowe: depresja, stres, oś HPA, CRH, system cAMP, leki przeciwdepresyjne
Key words: depression, stress, HPA, cAMP-system, antidepressants

Klasyczna, wciąż szeroko akceptowana teoria działania leków przeciwdepresyjnych wiąże ściśle i jednoznacznie ich właściwości terapeutyczne z modulacją procesów neurotransmisji monoaminergicznej. Mechanizmem dominującym jest zgodnie z tą teorią, aktywacja przekaźnictwa noradrenergicznego i serotoniner-gicznego obejmująca zarazem zmiany adaptacyjne w receptorach (19, 20). Koncepcja ta ulegała w ostatnich latach wielu modyfikacjom, głównie za przyczyną pojawienia się leków o nietypowych mechanizmach działania (np. tianeptyny), obecnie jednak wydaje się przeżywać poważny kryzys i ulegać głębokim zmianom. Zainteresowania badaczy zaczynają się coraz silniej koncentrować na procesach innych niż przekaźnictwo monoaminergiczne, a w miarę opisywania nowych faktów narasta się krytyka tradycyjnych koncepcji tłumaczących działanie przeciwdepresyjne zmianami na poziomie neuroprzekaźnictwa i receptorów błonowych dla tradycyjnych neurotransmiterów.

Dwa procesy przyczyniają się do poszukiwania nowych koncepcji. Z jednej strony – leki tradycyjne, podobnie jak nowsze, atypowe, okazują się wciąż zbyt mało skuteczne u wielu chorych i obarczone wieloma działaniami niepożądanymi. Z drugiej strony, następuje znaczny postęp wiedzy o zjawiskach biologicznych powiązanych ściśle ze stresem i depresją, takich jak zaburzenia w układzie hormonalnym podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz zmiany w kaskadach procesów wewnątrzkomórkowych obejmujących wtórne przekaźniki, kinazy białkowe i czynniki transkrypcyjne. W ostatnich latach zwrócono także uwagę na znaczenie neuronalnych czynników wzrostowych (neurotroficzných) w patomechanizmie stresu i depresji oraz w ewentualnym działaniu leków przeciwdepresyjnych. Wiele informacji wskazuje również na znaczenie zaburzeń w układzie immunologicznym w stresie i depresji, wykazano także interesujące działania leków przeciwdepresyjnych na ten układ. Omawianie tego zagadnienia wykracza jednak poza ramy niniejszego artykułu.

Stres, depresja a oś podwzgórze–przysadka–nadnercza

Istnieje wyraźny związek między zaburzeniami wywołanymi stresem, szczególnie przewlekłym oraz depresją. Różne czynniki stresowe oddziałujące długo-trwale, w tym także (a może szczególnie) działające w okresie dzieciństwa (utrata rodziców, przemoc seksualna) nasilają ryzyko zachorowania na choroby psychiczne, w tym na choroby afektywne i lękowe. Duże znaczenie w mechanizmie tego zjawiska ma zaburzenie czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary axis*) polegające w szczególności na nasileniu uwalniania kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*, określanej też jako CRF czyli *corticotropin-releasing factor*). Synergistycznie z tym hormonem działa, wydzielana wspólnie z nim w stresie, wazopresyna argininowa (AVP, *arginine vasopressin*). Wiedza o roli układu hormonalnego w depresji i działaniu leków przeciwdepresyjnych zwiększyła się znacznie w związku z odkryciem kierunków i mechanizmów działania CRH (14, 15). Peptyd ten odgrywa ważną rolę w reakcji

organizmu na bodźce stresowe nasilając wydzielanie ACTH i kortyzolu. Wywiera ponadto silne własne działania psychotropowe, wśród których dominują reakcje lękowe i depresyjne oraz zaburzenia regulacji snu i odżywiania (8, 38–40).

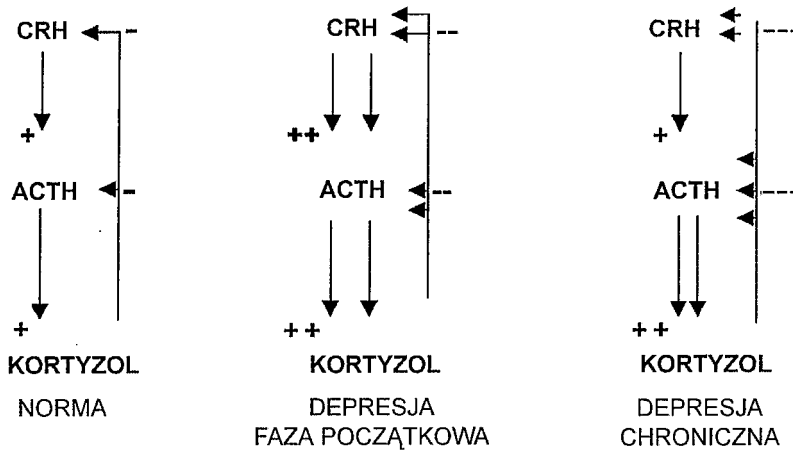
Reakcja organizmu na stres jest związana, jak wspomniano z osią HPA i uruchomiana jest poprzez zwiększenie wydzielania CRH w jądrze przykomorowym podwzgórza. Stres nasila ekspresję tego peptydu w wyniku aktywacji układu cAMP/PKA i zwiększenia fosforylacji zależnego od cAMP czynnika transkrypcyjnego – CREB (*cAMP-response element binding protein*). Peptyd ten działa na swoiste receptory w przednim płacie przysadki mózgowej i powoduje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który z kolei pobudza syntezę i uwalnianie glikokortykosteroidów nadnerczowych (kortyzolu) w korze nadnerczy. Obok zwiększenia poziomu kortyzolu we krwi, charakterystyczną cechą depresji jest upośledzenie hamującego wpływu deksametazonu na wydzielanie endogennego kortyzolu, co dowodzi osłabienia mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Jedną z charakterystycznych cech depresji jest podwyższenie stężenia kortyzolu we krwi (hiperkortyzolemia). Badania radiograficzne wykazują także powiększenie masy nadnerczy, co sugeruje nadmierne i długotrwałe oddziaływanie troficzne ACTH na te gruczoły (25). Wydaje się bardzo prawdopodobne, że chroniczne nadmierne wydzielanie kortyzolu w depresji wiąże się ze zwiększoną syntezą i wzmożonym wydzielaniem CRH (12, 24, 28). Istotnie, u chorych na depresję stwierdzano podwyższony poziom CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w badaniach *post mortem* znajdowano w podwzgórzu zwiększony poziom zarówno CRH, jak i mRNA kodującego syntezę tego peptydu (12, 24). Stwierdzano także kilkakrotne zwiększenie liczby neuronów wydzielających CRH w jądrze przykomorowym podwzgórza (31).

Mniej jednoznaczne są zmiany w stężeniu ACTH. Badania poziomu tego hormonu we krwi u chorych na depresję nie przyniosły spójnych wyników, opisywano zarówno wzrost jak i spadek stężenia hormonu, a także brak zmian w jego poziomie (28, 2, 42). Mechanizm tego dość zaskakującego zjawiska nie został dotychczas zadowalająco wyjaśniony. Uważa się, że brak podwyższenia wydzielania ACTH może wynikać z nasilenia hamującego sprzężenia zwrotnego kortyzol–przysadka mózgowa wskutek długotrwałej nadmiernej sekrecji kortyzolu. Należy zauważyć, że u wielu chorych, u których stwierdza się znaczną hiperkortyzolemię, występuje osłabienie stymulacji wydzielania ACTH przez podany (egzogenny) CRH (16, 28, 32). Kierunek i wielkość zmian mogą być ponadto zależne od czasu trwania choroby. Wiele informacji wskazuje, że o ile w początkowej fazie depresji wysoki poziom CRH generuje podwyższenie syntezy i wydzielania ACTH, to w depresji chronicznej wysokiemu wydzielaniu CRH towarzyszy często niski poziom ACTH. Sytuacja ta wynikać może z nadmiernej hiperkortyzolemii, wykazano bowiem, że zablokowanie syntezy kortyzolu przez metyrapon poprawia wydzielanie ACTH przez podany z zewnątrz CRH w wyniku czego wzrasta poziom ACTH we krwi (28, 41).

W przewlekłej depresji mają miejsce zatem dwa przeciwstawne procesy: stymulacja wydzielania ACTH przez nadmiernie produkowany i wydzielany CRH

oraz silne hamowanie ACTH przez nadmiernie wydzielany kortyzol (18, 28). Postrzegane w tej chorobie zmniejszenie odpowiedzi ACTH na podany CRH może zależeć nie tyle od redukcji oddziaływania hormonu podwzgórzowego na przysadkę, ile od długotrwałego, nadmiernego hamowania wywołanego dużym stężeniem kortyzolu. Hamujący sygnał sprzężenia zwrotnego nadnercza–przysadka i nadnercza–podwzgórze jest zatem znacznie podwyższony (rys. 1). Zjawisko to może odgrywać rolę kluczową w patomechanizmie powstałych zaburzeń. Niezależnie od tych zmian, reakcja kory nadnerczy na ACTH wydaje się w tym schorzeniu znacznie zwiększona, wzrasta więc liczba syntetyzowanych i uwalnianych cząsteczek kortyzolu na cząsteczkę ACTH. Dochodzi zatem do swoistej „upregulacji” procesu uwalniania kortyzolu pod wpływem ACTH (28).



Rys. 1. Zaburzenie funkcji osi HPA w depresji

W fazie początkowej występuje nasilone działanie CRH i ACTH prowadzące do hiperkortyzolemii, jednak w fazie chronicznej oddziaływanie CRH na wydzielanie ACTH słabnie wskutek nasilonego sprzężenia zwrotnego kortyzol–przysadka i kortyzol–podwzgórze. Silna hiperkortyzolemia utrzymuje się też wskutek „upregulacji” osi przysadka–nadnercza (szczegóły w tekście).

+ = działanie pobudzające, – = hamowanie zwrotne

Wpływ na oś HPA: nowa strategia poszukiwania leków przeciwdepresyjnych?

Pomijając sprawę mechanizmów odpowiedzialnych za nadczynność osi HPA w depresji, stabilizacja funkcji tej osi wydaje się ważnym problemem terapeutycznym i rokuje rozwój nowych strategii terapeutycznych. Normalizacja aktywności osi HPA u chorych na depresję jest dobrym wskaźnikiem skuteczności farmakoterapii. Leki przeciwdepresyjne wydają się wzmacniać mechanizm hamującego sprzężenia zwrotnego czyli hamowania uwalniania CRH przez glikokortykosteroidy w wyniku zwiększania ekspresji receptorów glikokortykosteroidowych (GR) w mózgu. W badaniach na szczurach stwierdzono, że wielokrotne podanie

trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a także stosowanie litu oraz serii elektrowstrząsów, zwiększa liczbę receptorów GR w hipokampie, a więc w strukturze wpływającej hamująco na syntezę i wydzielanie podwzgórzowego CRH (3, 30). Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że leki przeciwdepresyjne wywołują długotrwałe zmiany adaptacyjne komórkowe, wpływające na proces ekspresji genów. Mogą wpływać na czynniki transkrypcyjne aktywowane przy udziale wtórnych przekaźników komórkowych oraz na czynniki transkrypcyjne stymulowane steroidami. Receptory GR są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi przez ligand, czyli odpowiedni hormon sterydowy. Po połączeniu z hormonem powstały kompleks hormon–receptor przenika do jądra komórkowego, gdzie reguluje transkrypcję określonych genów wiążąc się do specyficznych sekwencji DNA (10).

Pozahormonalne działania kortykoliberyny (CRH) a stres i depresja

Kortykoliberyna, niezależnie od „klasycznych” działań hormonalnych, polegających na pobudzeniu kolejnego niższego pietra osi HPA (a więc nasileniu wydzielania ACTH), wywiera wiele działań psychotropowych przypominających zaburzenia obserwowane podczas stresu oraz w depresji i wielu zespołów lękowych. Podanie CRH zwierzętom laboratoryjnym wywołuje objawy lęku i zachowania depresyjne, np. w popularnym teście wymuszonego pływania (*forced swimming test*). Obserwuje się także upośledzenie łaknienia oraz zaburzenia snu, a także wiele zaburzeń somatycznych, takich jak zwiększenie ciśnienia tętniczego i przyspieszenie czynności serca (27). Linie szczurów selekcyjonowane w kierunku fenotypu charakteryzującego się zwiększonym lękiem mają podwyższony poziom CRH w mózgu (13). Zgodne z tym wynikiem są badania wskazujące, że wprowadzenie do genomu myszy dodatkowego genu syntetyzującego CRH zwiększa zachowania lękowe i nasila reakcje zwierząt na stres (15). Z kolei myszy pozbawione drogą manipulacji genetycznych genu syntetyzującego CRH lub genu syntetyzującego receptory dla tego hormonu są mniej lękliwe i słabiej reagują na bodźce stresowe (14, 15). Lękotwórcze działania CRH wywierane są głównie poprzez komórkowy receptor CRHR₁, znajdujący się nie tylko w przysadce mózgowej (gdzie bierze udział w procesie wydzielania ACTH) lecz też w wielu strukturach mózgu regulujących mechanizmy emocjonalne, a więc w strukturach układu limbicznego i w korze czołowej (15). Drugi typ receptora CRH, receptor CRH₂, ma działanie przeciwstawne i jego pobudzenie ma działanie anksjolityczne (17). Wykazano też, że antagoniści receptora CRH₁ wywierają działania przeciwłękowe i przeciwdepresyjne w wielu testach i modelach laboratoryjnych (17, 26).

Mechanizm działania CRH jest złożony i związany w znacznej mierze z interakcją z różnymi układami neuroprzekaźnikowymi i neurohormonalnymi. W szczególności interesujące jest powiązanie z klasycznymi neuroprzekaźnikami monoaminergicznymi, takimi jak noradrenalina (NA) i 5-hydroktryptamina (serotonina, 5-HT). Na przykład CRH reguluje aktywność hydroksylazy tyrozynowej, kluczowego enzymu związanego z syntezą NA (15).

Hamowanie przez CRH popędu łaknienia wiąże się, przynajmniej w znacznej mierze, z interakcją z dwoma endogennymi substancjami regulującymi spożywanie pokarmów – leptyną i neuropeptydem Y (NPY).

Leki przeciwdepresyjne a CRH

Potencjalnych leków przeciwdepresyjnych poszukuje się zatem wśród antagonistów CRH i AVP, antagonistów syntezy kortyzolu a także antagonistów receptorów glikokortykosteroidowych (4, 12, 23). Zsyntetyzowane zostały niepeptydowe związki o dużym powinowactwie do receptora CRH₁, takie jak R 121919 i NBI 30775, których działanie przeciwłękowe wykazano w testach laboratoryjnych na zwierzętach (15). Działanie tych związków jest szczególnie wyraźne w stanie nadczynności neuronów wytwarzających CRH, co ma oczywiście miejsce w stanach stresu i depresji. Pierwsze próby kliniczne są dość zachęcające (43), stwierdzono jednak w kilku wypadkach działanie hepatotoksyczne badanych związków, co zmusza do dalszych poszukiwań bardziej bezpiecznych leków w tej grupie (15). Obecnie poddawane są badaniom laboratoryjnym związki CP-15452 i DMP696 (17).

Stres, depresja, procesy neurodegeneracyjne i plastyczność układu nerwowego

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zmianom morfologicznym w mózgu związanym z działaniem czynników stresowych oraz nadmierną aktywacją osi podwzgórze–przysadka nadnercza. W badaniach na gryzoniach laboratoryjnych wykazano, że bodźce stresowe, szczególnie działające długotrwale, wywołują atrofię komórek piramidowych obszaru CA3 hipokampa i zmniejszają oporność na inne czynniki uszkodzające (takie jak hipoglikemia czy niedotlenienie). Stres wpływa również szkodliwie na neurogenezę, która, jak ostatnio dowiedziono, ma miejsce także w okresie dorosłym i występuje szczególnie w strefie subgranularnej w hipokampie, a także w obszarach kory asocjacyjnej (21). Wszystkie wspomniane wyżej zaburzenia mają wyraźny związek z chronicznym pobudzeniem układu HPA i w konsekwencji, nadmiernym oddziaływaniem glikokortykosteroidów na układy neuronalne. Istnieją także uzasadnione podejrzenia, że podobna sytuacja występuje w depresji, w której pojawia się silna i długotrwała aktywacja osi HPA.

Przy użyciu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) wykazywano wielokrotnie zaburzenia zarówno w przepływie mózgowym oraz metabolizmu glukozy w strukturach układu limbicznego, zakręcie obręczy i w korze przedczołowej, co dowodzi redukcji funkcji tych obszarów mózgu. Z kolei w innych strukturach takich jak ciało migdałowate, kora orbitalna czy środkowa część wzgórza, stwierdzano wzmoczenie czynności układów neuronalnych. Wydaje się zatem, że w depresji występuje aktywacja tych obszarów, które związane są z przekazywaniem i integracją sygnałów o znaczeniu emocjonalnym i stresogennym. Wykazano nawet, że nasilenie funkcjonalnych parametrów (przepływ krwi, metabolizm glukozy) jest skorelowane dodatnio z nasileniem klinicznych objawów choroby (5).

Należy zauważyć, że w chorobie Cushinga wysokiemu stężeniu kortyzolu we krwi, spowodowanemu gruczolakami przysadki mózgowej, towarzyszą na ogół wyraźne objawy depresji. W chorobie tej stwierdzano również zmiany zanikowe w hipokampie i zmniejszenie objętości tej struktury mózgu, wykazane metodami neuroobrazowania (21, 35). Wiadomo także, że wraz z poprawą stanu klinicznego, po udanym zabiegu operacyjnym i wynikającym z terapii zmniejszeniem hiperkortyzolemii, rośnie także objętość hipokampów (21).

Mechanizm destrukcyjnego działania glikokortykosteroidów na niektóre grupy neuronów i na procesy neurogenezy pozostaje słabo wyjaśniony. W grę wchodzić może zarówno hamowanie transportu glukozy do komórek, jak i nasilenie neurotransmisji glutamatergicznej. Kwas glutaminowy, działając na receptory typu jonotropowego, może (szczególnie gdy jego uwalnianie jest długotrwałe i silnie zwiększone) być odpowiedzialny za uszkodzenie neuronów (zmiany tzw. ekscytotoksyczne). Prawdopodobny jest także wpływ stresu i glikokortykosteroidów na czynniki neurotroficzne (neurotropowe, czynniki wzrostu neuronów), takie jak BDNF (*brain derived neurotropic factor*, czynnik pochodzenia mózgowego). Czynniki neurotroficzne hamują kaskadowe procesy prowadzące do śmierci komórek działając aktywująco na kinazy MAP (*mitogen-activated protein kinases*, kinazy aktywowane mitogenem) i kinazę fosfatydyloinozytolu (PI-3K, *phosphatidylinositol-3-kinase*). Ochronne działanie kinazy MAP wiąże się ze zwiększeniem ekspresji neuroprotektynowego białka Bcl-2 hamującego proces apoptozy (9).

Wydaje się bardzo prawdopodobne, że zarówno objawy kliniczne jak zmiany morfologiczne mózgu spotykane w zaburzeniach, którym towarzyszy hiperkortyzolemia (depresja, *post-traumatic stress disorder*, choroba Cushinga), wynikają z upośledzenia procesu neurogenezy. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że ekspozycja zwierząt laboratoryjnych we wczesnym okresie życia na bodźce stresowe prowadzi do trwałych zmian w aktywności układu HPA i zaburzeń w funkcjonowaniu układów noradrenergicznego i serotonergicznego (11, 21).

W badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że zarówno bodźce stresowe jak podawanie kortykosteronu prowadzą do „downregulacji” układu serotonergicznego, zmniejszenia poziomu serotoniny (5-HT) w mózgu i zmniejszenia liczby receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A} (22, 39). Upośledzenie neurotransmisji 5-HT, podobnie jak upośledzenie czynności układu noradrenergicznego osłabia, wskutek niekorzystnych zmian w układach wtórnych przekazników komórkowych, powstawanie czynników neurotroficznych i w rezultacie – zaburza neurogenezę (40).

Ostatnio rozwijana jest interesująca koncepcja wiążąca działanie leków przeciwdepresyjnych z hamowaniem opisanego wyżej wpływu stresu i hiperkortyzolemii na neurony (6). Zgodnie z tą koncepcją leki przeciwdepresyjne podawane przewlekłe zwiększają stężenie BDNF w hipokampie, co potwierdzono w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych, a także w badaniach autopsyjnych (2, 40). W wyniku 3-tygodniowego podawania leków przeciwdepresyjnych wykazano zarówno zwiększenie stężenia mRNA, związanego z syntezą BDNF, jak też wzrost poziomu mRNA kodującego syntezę receptorów dla tej neurotrofiny (receptorów

TrkB, *tropomyosin receptor-related kinase B*). Działania takiego nie wykazują np. środki psychostymulujące, takie jak kokaina czy amfetamina (1). Należy dodać, że w badaniach na zwierzętach wykazano, przy użyciu odpowiednich modeli behawioralnych, przeciwdepresyjne właściwości BDNF (1, 40). Zarówno BDNF jak neurotrofina 3 (NT-3) wpływają ochronnie oraz stymulująco na funkcję neuronów serotonergicznymi i noradrenergicznymi, co przejawia się np. nasileniem obrotów noradrenaliny i serotoniny w hipokampie (1).

Uszkodzenie neuronów wywołane stresem i hiperkortyzolemią związane może być także z ekscytotoksycznym działaniem kwasu glutaminowego działającego poprzez receptory jonotropowe, takie jak NMDA i AMPA (33). Istnieje obecnie bardzo obszerna literatura wskazująca, że antagoniści receptora NMDA mają wyraźne właściwości neuroprotekcjne i przeciwdepresyjne w wielu modelach i testach laboratoryjnych. Działanie to może wiązać się ze wzrostem neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa i zwiększeniem syntezy BDNF (patrz np. 34). Rola receptora NMDA w działaniu leków przeciwdepresyjnych stanowi rozległe zagadnienie wykraczające poza ramy tego artykułu, mechanizm ten musi być jednak brany pod uwagę przy rozważaniu neuroprotekcjnego wpływu tych leków (tabela 1). Wiadomo bowiem, że przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych wpływa hamująco na neurotransmisję glutaminianergiczną i na funkcję receptora NMDA. Podstawowym problemem związanym z ewentualnym stosowaniem antagonistów NMDA są działania niepożądane, głównie o charakterze psychotycznym i amnestycznym. Nadzieje budzić mogą związki działające allosterycznie, poprzez miejsce glicynowe w kompleksie receptorowym, takie jak np. ACPC (36).

Tabela 1. Potencjalne leki przeciwdepresyjne związane z wpływem na oś HPA

Antagoniści syntezy kortyzolu: metyrapon, aminoglutetymid, ketokonazol Antagoniści receptorów GR Antagoniści receptora CRH Neurosteroidy o działaniu przeciwkortyzolowym

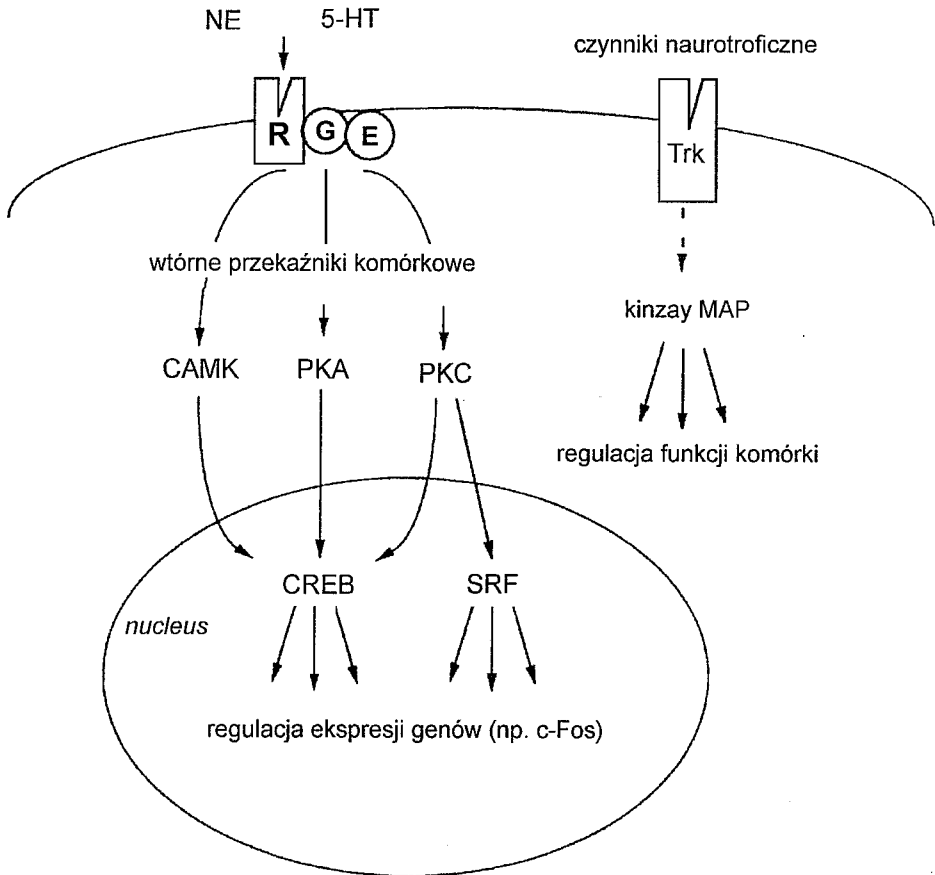
Tabela 2. Postulowane mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych na procesy patologiczne związane ze stresem, hiperkortyzolemią i uszkodzeniem neuronów

Zmniejszanie nadmiernej aktywności osi HPA i redukcja hiperkortyzolemii wskutek zwiększenia wrażliwości receptorów GR (nasilenie ujemnego sprzężenia zwrotnego) Zwiększenie poziomu BDNF w wyniku nasilenia ekspresji tego czynnika neurotroficznego Zmniejszenie ekscytotoksycznego oddziaływania glutaminianu poprzez receptor NMDA

Depresja, leki przeciwdepresyjne a kaskada cAMP-PKA-CREB

Wśród mechanizmów komórkowych szczególnie związanych z mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych na plan pierwszy wysuwają się niewątpliwie szlak (kaskada) cyklicznego 3', 5'-adenozynomonofosforanu (cAMP). Ten

wtórny przekaźnik komórkowy powstaje w następstwie aktywacji cykazy adenylnowej. Jest to możliwe np. wskutek pobudzenia niektórych typów receptorów powiązanych z białkami regulacyjnymi Gs (np. receptory adrenergiczne beta, receptor 5-HT₄). Zwiększenie stężenia cAMP prowadzi do aktywacji kinazy białkowej PKA (*cAMP-dependent protein kinase*) w następującej sekwencji zdarzeń: cAMP wiąże się z podjednostką regulacyjną PKA, co powoduje odłączenie jej od podjednostki katalitycznej, która z kolei fosforyluje docelowe białka zmieniając funkcje wielu białek komórki (rys. 2). Jednym z substratów podlegających temu



Rys. 2. Kaskady procesów komórkowych prowadzących do aktywacji czynników transkrypcyjnych i zmian ekspresji genów

Leki przeciwdepresyjne wpływają na te procesy działając na poziomie receptorów komórkowych, jak też na wtórne przekaźniki komórkowe, w szczególności na kaskadę cAMP – PKA-CREB. Istotne znaczenie ma wpływ na czynniki neurotroficzne (szczegóły w tekście). NE – noradrenalina, 5-HT – serotonina, R – receptor, G – białko regulacyjne G, E – efektor (np. cyklaza adenylnowa), CAMK – kinaza zależna od wapnia i kalmoduliny, PKA = kinaza białkowa A, PKC = kinaza białkowa C, CREB = czynnik transkrypcyjny aktywowany przez cAMP, SRF = czynnik transkrypcyjny aktywowany surowicą (*serum response factor*), TRK = receptor kinazy tyrozynowej (wg Duman i wsp., 1997. zmod.)

procesowi jest wspomniany poprzednio czynnik transkrypcyjny CREB. Fosforylacja tego czynnika zwiększa jego zdolność regulowania transkrypcji genów (7, 12). Jednym z nich jest gen kodujący syntezę czynnika neurotroficznego BDNF w hipokampie i prawdopodobnie w niektórych innych obszarach mózgu. Opisany wyżej mechanizm wydaje się mieć szczególne znaczenie w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Leki te aktywują, podczas długotrwałego stosowania, szlak cAMP i prowadzą do swoistej „upregulacji” tego układu (12). Zjawisko to stoi, do pewnego przynajmniej stopnia, w sprzeczności z dawniejszymi poglądami, zgodnie z którymi leki przeciwdepresyjne osłabiają wpływ receptora adrenergicznego beta na aktywność cykazy adenylanowej (37). Z drugiej strony wykazano jednak, że nasilają one wpływ środków (np. forskolinu) bezpośrednio stymulujących aktywność tego enzymu. Należy zauważyć, że nie jest to bezpośrednio związane z działaniem leku na poziomie synapsy, wpływ na układ cAMP może zatem mieć, w pewnym przynajmniej stopniu, charakter „postsynaptyczny”. W tej sytuacji, „upregulację” układu cAMP można traktować również jako swojego rodzaju proces kompensacyjny przeciwdziałający osłabieniu stymulującego oddziaływania receptora beta. Można sądzić, że właśnie ten proces, a nie postulowana dawniej „downregulacja” receptora beta odgrywać może istotną rolę w działaniu przeciwdepresyjnym. Należy zatem przyjąć, że istotnym mechanizmem działania przewlekłe podawanych leków przeciwdepresyjnych, a dotyczy to tak leków trójpierścieniowych, jak i inhibitorów selektywnych wychwyty 5-HT), jest „upregulacja” układu cAMP, ze wszystkimi opisanymi wyżej konsekwencjami tego zjawiska. Warto dodać, że pewne właściwości przeciwdepresyjne mają też związki hamujące fosfodiesterazę cAMP (12).

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na białka G, jak też problem zaburzeń w czynności tych białek w stresie i depresji pozostają niejasne. Wykazywano zwiększenie stężenia białka G_{α} w obrębie kory czołowej i potylicznej osób chorych na depresję, jednak bez równoległych zmian w stężeniu cAMP i CREB. Znaczenie tego zjawiska pozostaje więc niejasne, wzrostu białka G_{α} nie potwierdziły zresztą inne badania.

W świetle powyższych rozważań, poznanie zarówno wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych, jak ich wpływu na układ HPA rzuca nowe światło na właściwości tej, tak pod wieloma względami heterogenicznej, grupy środków psychotropowych. Wydaje się, że szczególnie interesujące znaczenie dla ich działania ma wpływ na plastyczność układu nerwowego, chroniący neurony przed szkodliwymi wpływami płynącymi tak ze środowiska (bodźce stresowe), jak z wynikającymi z zakłóceń procesów wewnętrznych organizmu. Pod tym względem wiele leków psychotropowych wydaje się zbliżać do siebie wykazując pewien wspólny kierunek działania. Ujmując ten problem szerzej można dojść do wniosku, że właściwości ochronne (neuroprotektoryjne), w pewnym przynajmniej stopniu związane z „upregulacją” kaskad wtórnych przekaźników komórkowych, mogą być swojego rodzaju mechanizmem uniwersalnym w terapii różnych schorzeń układu nerwowego. Czy nowsze badania przyniosą przełom w rozumieniu działania leków przeciwdepresyjnych trudno obecnie przesądzać,

tradycyjna koncepcja „monoaminergiczna” nie wydaje się jednak tak oczywista i niezachwiana jak jeszcze kilka lat temu.

Piśmiennictwo

1. Altar C.A.: Neurotrophins and depression. *TiPS*, 1999, 20, 59–61.
2. Budziszewska B., Siwanowicz J., Przegaliński E.: The effect of chronic treatment with antidepressant drugs on the corticosteroid receptor levels in the rat hippocampus. *Pol. J. Pharmacol.* 1994, 46, 147–172.
3. Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., Young L.T.: Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol. Psychiatry* 2001, 50, 260–265.
4. Dinan T.G.: Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Hum. Psychopharmacol Clin. Exp.* 2001, 16, 89–94.
5. Drevets W.C.: Neuroimaging studies of depression. In: *Neurobiology of Mental Illness* (ed. D.S. Charney, E. Nestler, B.S. Bunney), Oxford Press, New York 1999, 394–2014.
6. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J.: A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 597–606.
7. Duman R.S., Nibuya M., Vaidya V.A.: A role of CREB in antidepressant action. W: *Antidepressants. New Pharmacological Strategies* (red. P. Skolnick), Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997, 173–194.
8. Dunn A., Berridge C.W.: Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety and stress responses. *Brain Res. Rev.* 1990, 15, 71.
9. Finkbeiner S.: CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron* 2000, 25, 11–14.
10. Guardiola-Diaz H.M., Boswell C., Seasholtz A.F.: The cAMP-responsive element in the corticotropin-releasing hormone gene mediates transcriptional regulation by depolarization. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 14784–14791.
11. Heim C., Nemeroff C.B.: The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol. Psychiatry* 1999, 46, 1509–1522.
12. Hidmarch I.: Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacology* 2001, 16: 203–218.
13. Holsboer F.: The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor antagonists to treat depression and anxiety. *J. Psychiatr. Res.* 1999, 33, 181–214.
14. Holsboer F.: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000, 23, 477–501.
15. Holsboer F.: Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. *World J. Biol. Psychiatry* 2001, 2, 165–177.
16. Holsboer F.A., Gerken A., Stalla G.K., Muller O.A.: Blunted aldosterone and corticotropin release after human corticotropin releasing hormone in depression. *Amer. J. Psychiatry* 1987, 144, 229–231.
17. Hood S.D., Argyropoulos S.V., Nutt D.J.: New directions in the treatment of anxiety disorders. *Expert Opin. Ther. Patents* 2003, 13 (4), 401–423.
18. Kathol R.G., Jaeckle R.S., Lopez J.R., Meller W.H.: Consistent reduction of ACTH response to stimulation with CRH, vasopressin and hypoglycaemia in patients with depression. *Br. J. Psychiatry* 1989, 155, 46–478.
19. Leonard B.E.: Neuropharmacology of antidepressants that modify central noradrenergic and serotonergic function: a short review. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1999, 14, 75–81.
20. Maj J.: *Farmakologia leków przeciwdepresyjnych*. W: *Neurofarmakologia Dziś i Jutro*. Instytut Farmakologii PAN, Kraków, 2000, 71–100.

21. Manji H.K., Drevets W. C., Charney D.S.: The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine* 2001, 7, 541–547.
22. Meijer O.C., De Kloet E.R.: Corticosterone suppresses the expression of 5-HT1A receptor mRNA in rat dentate gyrus. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 266, 255–261.
23. Murphy B.E.: Antigluccorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoendocrinology* 1997, 22 (suppl.) S125–S132.
24. Nemeroff C.B., Krishnan K.R.R., Reed D., Leder R., Beam C., Dunnick N.R.: Adrenal gland enlargement in major depression: a computed tomography study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 384–387.
25. Nemeroff C.B., Widerlov E., Bissette G., Walleus H., Karlsson I., Eklund K., Kilts C.D., Lossen P.T., Vale W.: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984, 226, 1342–1344.
26. O'Brien D., Skelton K.H., Owens M.J., Nemeroff C.B.: Are CRF receptor antagonists potential antidepressants? *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2001, 16, 1644–1646.
27. Owens M.J., Nemeroff C.B.: Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol. Rev.* 1991, 43, 425–473.
28. Parker K., Schatzberg A., Lyons D.: Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior* 2003, 43: 60–66.
29. Posener J.A., DeBattista C., Williams G.H., Kraemer H.C., Kalezhan M.B., Schatzberg A.F.: 24-h monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 755–760.
30. Przegaliński E., Budziszewska B., Siwanowicz J., Jaworska L.: The effect of repeated combined treatment with nifedipine and antidepressant drugs or electroconvulsive shock on the hippocampal corticosteroid receptors in rats. *Neuropharmacology* 1993, 32, 1397–1400.
31. Raasheer F., Hoogendijk W.J., Stam F.C., Tilders F.J., Swaab D.F.: Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994, 460, 436–444.
32. Rubin R.T., Phillips I.J., Sadow T.F., McCracken J.T.: Adrenal gland volume in major depression: increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch. Gen. Psychiat.* 1995, 52, 213–218.
33. Sapolsky R.M.: The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol. Psychiatry* 2000, 48, 755–765.
34. Skolnik P.: Antidepressants for the new millennium. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 375, 31–40.
35. Sonino N., Fava G.A.: Psychosomatic aspects of Cushing's disease. *Psychother. Psychosom.* 1998, 67, 140–146.
36. Trullas R.: Functional NMDA antagonists. W: Antidepressants. *New Pharmacological Strategies* (red. P. Skolnick), Humana Press, Totowa, New Jersey 1997, 103–124.
37. Vetulani J., Sulser F.: Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975, 257, 495–496.
38. Wolkowitz O.M., Reus V.: Treatment of depression with antigluccorticosteroid drugs. *Psychosomatic Medicine* 1999, 61, 698–711.
39. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.: Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. *World J. Biol. Psychiat.* 2001, 2, 115–143.
40. Wolkowitz O.M., Reus V.: Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: New models of the pathophysiology and treatment of depression. *World J. Biol. Psychiat.* 2002, 4, 98–102.
41. Young E.A., Lopez J.F., Murphy-Weinberg V., Watson S., Akil H.: Normal pituitary responses to metyrapone in the morning in depressed patients: implications for circadian regulation of corticotropin-releasing hormone secretion. *Biol. Psychiatry* 1997, 41, 1149–1155.
42. Young E.A., Carlson M.S., Brown M.B.: Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 2001, 25, 267–276.
43. Zobel A.W., Nickel T., Kunzel H.E., Ackl N., Sontag A., Ising M., Holsboer F.: Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor-1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiat. Res.* 2000, 34, 171–181.