

Wojciech Kostowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii

Współczesne kierunki badań nad patomechanizmem stresu i depresji i ich znaczenie w kształtowaniu poglądów na działanie leków przeciwdepresyjnych

Novel studies on stress and depression and their influence on opinions about mechanism of action of antidepressants

Abstract

Recent laboratory and clinical studies are producing real improvements in our understanding the stress, depression as well as mechanism of action of antidepressant drugs. In particular, the broadening of our understanding of the role of HPA axis in depression is opening new strategies 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, recent clinical studies have shown antidepressant efficacy of melatonin agonists, in particular agonists of MT-1 receptors, thus suggesting that these compounds hold promise for use as novel antidepressants. Finally, laboratory studies have 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.

key words: depression, stress, pathogenesis of depression, cortisol

Wstęp

Tradycyjna, stale powszechnie akceptowana teoria działania leków przeciwdepresyjnych wiąże jednoznacznie ich właściwości terapeutyczne z modulacją procesów neurotransmisji monoaminergicznej. Zgodnie z tą teorią zasadnicze znaczenie ma nasilenie przekątnictwa noradrenergicznego i serotoninergericznego,

obejmujące, szczególnie w wyniku długotrwałego stosowania leków, określone zmiany adaptacyjne w receptorach [1, 2]. Klasyczna koncepcja działania leków przeciwdepresyjnych w ostatnich latach ulega jednak wielu modyfikacjom, głównie ze względu na pojawienie się leków o nietypowych mechanizmach działania (np. tianeptyny), a także w związku z postępem wiedzy na temat mechanizmów stresu i depresji. Zainteresowania badaczy zaczynają się coraz silniej koncentrować na procesach innych niż zmiany w przekątnictwie monoaminergicznym, a w miarę odkrywania nowych faktów nasila się krytyka tradycyjnych kon-

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Wojciech Kostowski
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
tel./faks: (022) 842 76 44, e-mail: kostowsk@ipin.edu.pl

cepcji tłumaczących działanie przeciwdepresyjne zmianami na poziomie neuroprzebieżnictwa i receptorów błonowych.

Z jednej strony leki tradycyjne, podobnie jak nowsze o atypowych mechanizmach działania, okazują się wciąż zbyt mało skuteczne u wielu chorych i są obciążone wieloma działaniami niepożądanymi. Z drugiej strony rozwija się wiedza o zjawiskach biologicznych ściśle powiązanych ze stresem i depresją, takich jak zaburzenia w układzie hormonalnym podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz zmiany w złożonych kaskadach procesów wewnątrzkomórkowych obejmujących białka G, wtórne przekazywacze, kinazy białkowe oraz czynniki transkrypcyjne. W ostatnich latach zwrócono także uwagę na znaczenie neuronalnych czynników wzrostowych (neurotroficznycy) w patomechanizmie stresu i depresji oraz w 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.

Zaburzenia funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w stresie i depresji

Wykazano wyraźny związek między zaburzeniami wywołanymi bodźcami stresowymi, szczególnie działającymi długotrwale, a depresją. Różne czynniki stresowe, zwłaszcza występujące w okresie dzieciństwa (utrata rodziców, przemoc seksualna), nasilają ryzyko wystąpienia chorób psychicznych, w tym zaburzeń afektywnych i lękowych. Duże znaczenie w mechanizmie tego zjawiska ma zaburzenie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary axis*), związane z nasileniem uwalniania kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), określanej też jako czynnik uwalniający hormon adrenokortykotropowy (CRF, *corticotropin-releasing factor*). Wazopresyna argininowa (AVP, *arginine vasopressin*), która jest wydzielana wspólnie z tym hormonem w stresie, działa z nim synergistycznie. Wiedza na temat roli układu hormonalnego w depresji i działaniu leków przeciwdepresyjnych wrosła wraz z odkryciem kierunków i mechanizmów działania CRH [3, 4]. Peptyd ten pełni ważną funkcję w reakcji organizmu na bodźce stresowe, nasilając wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) i kortyzolu. Wywiera ponadto silne własne działania psychotropowe, wśród których dominują reakcje lękowe i depresyjne oraz zaburzenia regulacji snu i odżywiania [5–8].

Reakcja organizmu na stres wiąże się, jak wspomniano, z osią HPA i jest uruchamiana poprzez zwiększe-

nie wydzielania CRH w jądrze przykomorowym podwzgórza. Wykazano, że 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*). Kortykoliberyna działa na swoiste receptory w przednim płacie przysadki mózgowej i powoduje uwalnianie ACTH, który z kolei pobudza syntezę i uwalnianie glikokortykosteroidów nadnerczowych (kortyzolu) w korze nadnerczy. Poza podwyższeniem stężenia kortyzolu we krwi, charakterystyczną cechą depresji jest dobrze znane 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 [9]. Bardzo prawdopodobne jest, że chroniczne nadmierne wydzielanie kortyzolu w depresji wiąże się ze zwiększoną syntezą i wzmożonym wydzielaniem CRH [10–12]. Istotnie, u chorych na depresję stwierdzano podwyższone stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w badaniach *post mortem* w podwzgórzu stwierdzono podwyższone stężenie zarówno CRH, jak i mRNA kodującego syntezę tego peptydu [10, 11]. Stwierdzano także kilkakrotne zwiększenie liczby neuronów wydzielających CRH w jądrze przykomorowym podwzgórza [13].

Mniej jednoznaczne są zmiany w stężeniu ACTH. Badania stężenia tego hormonu we krwi u chorych na depresję nie przyniosły spójnych wyników, opisywano zarówno wzrost, jak i spadek stężenia hormonu, a także brak jego zmian [12, 14, 15]. Mechanizm tego zaskakującego zjawiska nie został dotychczas dostatecznie wyjaśniony. Na ogół przyjmuje się, że brak zwiększenia wydzielania ACTH może wynikać z nasilenia hamującego sprzężenia zwrotnego kortyzol-przysadka mózgowa, co ma miejsce w sytuacji długotrwałego i nadmiernego wydzielania kortyzolu. Należy zauważyć, że u wielu chorych, u których stwierdza się znaczną hiperkortyzolemię, dochodzi do osłabienia stymulacji wydzielania ACTH przez podany (egzogeny) CRH [12, 16, 17]. Kierunek i stopień zmian mogą również zależeć od czasu trwania choroby. Wiele informacji wskazuje, że o ile w początkowej fazie depresji następstwem wysokiego stężenia CRH jest zwiększenie syntezy i wydzielania ACTH, to w depresji chronicznej wysokiemu wydzielaniu CRH często towarzyszy niskie stężenie ACTH. Sytuacja ta może wyni-

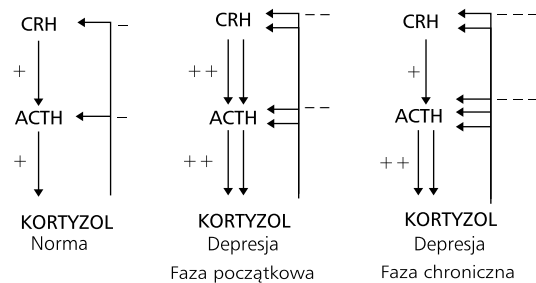
kać, jak wspomniano wyżej, z nadmiernej hiperkortyzolemii, wykazano bowiem, że zablokowanie syntezy kortyzolu przez metyrapon poprawia wydzielanie ACTH przez podany z zewnątrz CRH, wskutek czego wzrasta stężenie ACTH we krwi [12, 18].

W przewlekłej depresji mają zatem miejsce dwa przeciwstawne procesy: stymulacja wydzielania ACTH przez nadmiernie produkowaną i wydzielaną CRH oraz silne hamowanie ACTH przez nadmiernie wydzielany kortyzol [12, 19]. Postrzegane w tej chorobie zmniejszenie odpowiedzi ACTH na podaną CRH może zależeć nie tyle od redukcji oddziaływania hormonu podwzgórzowego na przysadkę, ile od nadmiernie hamującego wpływu wysokich stężeń kortyzolu. Hamujący sygnał ujemnego sprzężenia zwrotnego nadnercza-przysadka i nadnercza-podwzgórze pozostaje silny, chociaż skutek zmniejszenia liczby receptorów dla kortyzolu zwrotne hamowanie CRH przez kortyzol może być osłabione (ryc. 1). 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 [12].

Wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza: istotny mechanizm kształtujący strategię poszukiwania nowych leków

Niezależnie od niełatwej interpretacji mechanizmów odpowiedzialnych za nadczynność osi HPA w depresji i stresie, stabilizacja funkcji tej osi wydaje się ważnym problemem terapeutycznym i rokuje rozwój nowych strategii terapeutycznych. Normalizacja aktywności osi HPA u chorych na depresję może się okazać dobrym wskaźnikiem skuteczności farmakoterapii.

Leki przeciwdepresyjne prawdopodobnie wzmacniają 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 [20, 21]. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że leki przeciwdepresyjne wywołują na poziomie molekularnym długotrwałe zmiany adaptacyjne, wpływające na proces ekspresji genów. Mogą wpływać na czynniki transkrypcyjne aktywowane przy udziale wtórnych przekaźników komórkowych oraz na czynniki transkrypcyjne stymulowane steroidami. Wewnątrzkomórkowe receptory



Rycina 1. Zaburzenie funkcji osi HPA w depresji. W fazie początkowej dochodzi do nasilonego wydzielania CRH i ACTH, co prowadzi do hiperkortyzolemii, jednak w fazie chronicznej stymulujące działanie 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.

Figure 1. HPA axis deregulation in depression. Initially an increase in CRH and ACTH secretion is observed causing hypercortisolemia. However, chronic exposure to high CRH concentration causes decrease in ACTH secretion in negative feedback mechanism in HPA axis. Hypercortisolemia is further sustained due to the „up-regulation” of HPA axis (see text) + — stimulation, — — inhibition

GR są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi przez ligand, w tym wypadku — odpowiedni hormon steroidowy. Po połączeniu z hormonem powstały kompleks hormon-receptor przenika do jądra komórkowego, gdzie reguluje transkrypcję określonych genów, wiążąc się do specyficznych sekwencji DNA [22].

Psychotropowe działania kortykoliberyny (CRH) a mechanizm stresu i depresji

Kortykoliberyna, niezależnie od „klasycznych” działań hormonalnych polegających na pobudzeniu kolejnego, niższego piętra osi HPA (a więc nasileniu wydzielania ACTH), wywiera wiele działań psychotropowych przypominających zaburzenia obserwowane podczas stresu, depresji i wielu zespołów lękowych. Podanie CRH zwierzętom laboratoryjnym wywołuje objawy lęku i reakcje depresyjne, na przykład w popularnym teście wymuszonego pływania (*forced swimming test*). Obserwuje się również upośledzenie łaknienia oraz zaburzenia snu, a także wiele zaburzeń somatycznych, takich jak podwyższenie ciśnienia tętniczego i przyspieszenie czynności serca [23]. Linie szczurów selekcyjonowane w kierunku fenotypu charakteryzującego się zwiększonym lękiem mają podwyższone stężenie CRH w mózgu [24]. Z tym stwierdzeniem zgodne są wyniki badań wskazujące, że wprowadzenie do genomu myszy dodatkowego genu syntetyzującego CRH

Tabela 1. Potencjalne leki przeciwdepresyjne związane z wpływem na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
Table 1. Potential drug-action mechanisms involved in HPA axis regulation

1. Antagoniści CRH
2. Antagoniści syntezy kortyzolu: metyrapon, aminoglutetymid, ketokonazol
3. Neurosteroidy o działaniu przeciwkortyzolowym
4. Antagoniści wazopresyny argininowej (AVP)

zwiększa zachowania lękowe i nasila reakcje zwierząt na stres [4]. Z kolei myszy pozbawione wskutek manipulacji genetycznych genu syntetyzującego CRH lub genu syntetyzującego receptory dla tego hormonu są mniej lękliwe i słabiej reagują na bodźce stresowe [3, 4]. Łękotwórcze działania CRH są wywierane głównie przez receptor komórkowy CRHR₁, znajdujący się nie tylko w przysadce mózgowej (gdzie bierze udział w procesie wydzielania ACTH), lecz również w wielu strukturach mózgu regulujących mechanizmy emocjonalne, a więc w strukturach układu limbicznego i w korze czołowej [4]. Drugi typ receptora CRH, receptor CRH₂, charakteryzuje się działaniem przeciwnym i jego pobudzenie wywołuje działanie anksjolityczne [25]. W wielu testach i modelach laboratoryjnych wykazano też, że antagoniści receptora CRH₁ wywierają działania przeciwłękowe i przeciwdepresyjne [25, 26]. Mechanizm działania CRH jest poznany tylko częściowo; ma on charakter złożony i związany w znacznym stopniu z interakcją z różnymi układami neuroprzekaznikowymi i neurohormonalnymi. Interesujące jest zwłaszcza powiązanie CRH z klasycznymi neuroprzekaznikami monoaminergicznymi, takimi jak noradrenalina (NA) i 5-hydroksy-tryptamina (serotonina, 5-HT). Na przykład CRH reguluje aktywność hydroksylazy tyrozynowej, kluczowego enzymu związanego z syntezą NA [4].

Hamowanie przez CRH popędu łaknienia wiąże się, przynajmniej w pewnym stopniu, z interakcją dwoma endogennymi substancjami regulującymi łaknienie — leptyną i neuropeptydem Y (NPY).

Kortykoliberyna a mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych

Potencjalnych leków przeciwdepresyjnych poszukuje się zatem wśród antagonistów CRH i antagonistów syntezy kortyzolu, a także antagonistów receptorów glikokortykosteroidowych [10, 27, 28]. To ostatnie działanie jest wciąż dyskutowane i wywołuje pewne kontrowersje. Z jednej strony negatywna rola hiperkortyzolemii w patomechanizmie choroby wydaje się nie podlegać wątpliwości, z drugiej jednak — przywrócenie prawidłowo funkcjonującego sprzężenia

zwrotnego wymaga sprawnego funkcjonowania receptorów dla kortyzolu (tab. 1). Silniejsze podstawy, przynajmniej teoretyczne, ma poszukiwanie antagonistów CRH, środki hamujące działania tego neuropeptydu mogą bowiem wywierać interesujące działania przeciwdepresyjne i przeciwłękowe.

Zsyntetyzowano niepeptydowe związki o znacznym powinowactwie do receptora CRH₁, takie jak R 121919 i NBI 30775; działanie przeciwłękowe tych związków wykazano w różnych testach i modelach laboratoryjnych na zwierzętach [4]. Jest ono szczególnie wyraźne w stanie nadczynności neuronów wytwarzających CRH, co ma oczywiście miejsce podczas stresu i depresji. Pierwsze próby kliniczne były początkowo dość zachęcające [29], jednak w kilku wypadkach stwierdzono działanie hepatotoksyczne badanych związków, co skłania do dalszych poszukiwań bardziej bezpiecznych leków w tej grupie [4]. Obecnie badaniom laboratoryjnym poddawane są związki CP-15452 i DMP696 [25].

Poszukiwanie potencjalnych leków przeciwdepresyjnych wśród agonistów melatoniny

Melatonina jest neurohormonem związanym z regulacją rytmów okołodobowych u ssaków, w tym również u człowieka. Wydzielanie melatoniny w szyszynce nasila się w ciągu nocy, działa ona na swoiste receptory zlokalizowane głównie w jądrze nadwzrokowym podwzgórze (*nucleus suprachiasmaticus*). Jądro to, stanowiące swoisty generator i synchronizator rytmów okołodobowych, otrzymuje bogatą projekcję związaną z odbiorem sygnałów zarówno wzrokowych (np. szlak siatkówkowo-podwzgórzowy), jak i pozawzrokowych (np. z neuronów serotonoinergicznnych jąder szwu). Jądro nadwzrokowe tworzy projekcję aksonalną głównie do jądra przykomorowego podwzgórze (*nucleus paraventricularis*), skąd drogą wielosynaptyczną impulsy docierają do szyszynki, gdzie dochodzi do syntezy i wydzielania melatoniny podczas fazy nocnej i jej hamowania w fazie jasnej. Warto dodać, że jądro przykomorowe jest również miejscem syntezy neurohormonu CRH, łącząc w ten sposób system regulacji rytmu okołodobowego z czynnością osi HPA,

a zwłaszcza z wydzielaniem kortyzolu. W ten sposób sygnały z jądra nadwzrokowego są przetwarzane, poprzez jądro przykomorowe, na sygnały hormonalne i autonomiczne [30].

Zaburzenie rytmów okołodobowych jest ważną cechą depresji, a pozytywne wyniki leczenia wiążą się na ogół ze zmniejszeniem lub ustąpieniem tych zaburzeń. Uszkodzenie mechanizmów synchronizacji rytmów wpływa także prawdopodobnie na wahania nastroju, chociaż związek ten nie został dotąd dostatecznie udokumentowany. Zamiany rytmów mogą być związane zwłaszcza z chorobą dwubiegunową o szybkich cyklach (*rapid cycling*). Próby terapeutycznego wpływu na zaburzenia rytmów znane są od dawna, należą do nich na przykład pozbawianie snu oraz terapia światłem. Ostatnio poszukuje się metod farmakoterapii, których celem jest bezpośrednie korygowanie zaburzonych rytmów okołodobowych. Przykładem może być stabilny analog melatoniny — agomelatyna. Związek ten jest agonistą receptorów MT-1 oraz kompetywnym antagonistą receptorów serotoninerгіcznych 5-HT-2c. Jego działanie receptorowe wykracza zatem poza zakres działania melatoniny. Dotychczasowe próby kliniczne z tym lekiem wypadają na ogół zachęcająco.

Stres, depresja a zmiany morfologiczne i plastyczność układu nerwowego

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zmianom morfologicznym w mózgu, związanym z działaniem czynników stresowych oraz nadmierną aktywacją osi HPA.

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 [31]. Wszystkie wspomniane wyżej zaburzenia mają wyraźny związek z chronicznym pobudzeniem układu HPA, a 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.

Stosując pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*), wielokrotnie wykazywano zaburzenia przepływu mózgowego oraz metabolizmu

glukozy w strukturach układu limbicznego, zakręcie obręczy i w korze przedczołowej, co dowodzi redukcji funkcji tych struktur mózgu. Z kolei w innych strukturach, takich jak ciało migdałowe, kora orbitalna czy środkowa część wzgórza, stwierdzano nasilenie czynności neuronów. Wydaje się zatem, że w depresji występuje aktywacja tych obszarów, które są związane z przekazywaniem i integracją sygnałów o znaczeniu emocjonalnym i stresogennym. Wykazano nawet, że nasilenie funkcjonalnych parametrów (przepływ krwi, metabolizm glukozy) jest dodatnio skorelowane z nasileniem klinicznych objawów choroby [32].

Należy zauważyć, że w chorobie Cushinga wysokiemu stężeniu kortyzolu we krwi, spowodowanemu gruczolakiem przysadki mózgowej, towarzyszą na ogół wyraźne objawy depresji. W chorobie tej stwierdzano również zmiany zanikowe w hipokampie i zmniejszenie objętości tej struktury mózgu, wykazane za pomocą metod neuroobrazowania [31, 33]. Wiadomo także, że wraz z poprawą stanu klinicznego, po udanym zabiegu operacyjnym i zmniejszeniem hiperkortyzolemii wynikającym z terapii, zwiększa się także objętość hipokampów [31].

Mechanizm destrukcyjnego działania glikokortykosteroidów na niektóre grupy neuronów i na procesy neurogenezy nie jest wystarczająco poznany. W grę może wchodzić zarówno hamowanie transportu glukozy do komórek, jak i nasilenie neurotransmisji glutamatergicznej. Kwas glutaminowy, działając na receptory typu jonotropowego, może (szczególnie gdy jego uwalnianie jest długotrwale 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 czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain derived neurotropic factor*). Czynniki neurotroficzne hamują kaskadowe procesy prowadzące do śmierci komórek, działając aktywująco na kinazy aktywowane mitogenem (MAP, *mitogen-activated protein kinase*) i kinazę fosfatydyloinozytolu (PI-3K, *phosphatidylinositol-3-kinase*). Ochronne działanie kinazy MAP wiąże się ze zwiększeniem ekspresji neuroprotekcijnego białka Bcl-2 hamującego proces apoptozy [34].

Bardzo prawdopodobne jest, że zarówno objawy kliniczne, jak i zmiany morfologiczne mózgu spotykane w zaburzeniach, którym towarzyszy hiperkortyzolemia (depresja, zespół stresu pourazowego, choroba Cushinga), wynikają z upośledzenia procesu neurogenezy. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że narażenie 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 [31, 35].

W badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że zarówno bodźce stresowe, jak i podawanie kortykosteronu prowadzą do „downregulacji” układu serotonergicznego, obniżenia stężenia serotoniny (5-HT) w mózgu i zmniejszenia liczby receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A} [7, 36]. Upośledzenie neurotransmisji 5-HT może, podobnie jak upośledzenie czynności układu noradrenergicznego, osłabiać, wskutek niekorzystnych zmian w układach wtórnych przekaźników komórkowych, powstawanie czynników neurotroficznych i w rezultacie — zaburza neurogenezę [7]. Proces neurogenyzy w hipokampie jest stymulowany przez aktywację receptorów 5-HT_{1A}, lecz również przez wzbogacone środowisko zewnętrzne, wysiłek oraz uczenie.

Ostatnio rozwijana jest interesująca koncepcja wiążąca działanie leków przeciwdepresyjnych z hamowaniem opisanego wyżej wpływu stresu i hiperkortyzolemii na neurony [37]. Zgodnie z tą koncepcją leki przeciwdepresyjne podawane długotrwale podwyższają stężenie BDNF w hipokampie, co potwierdzono w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych, a także w badaniach autopsyjnych [8, 14]. W wyniku 3-tygodniowego podawania leków przeciwdepresyjnych wykazano zarówno podwyższenie stężenia mRNA związanego z syntezą BDNF, jak również wzrost stężenia mRNA kodującego syntezę receptorów dla tej neurotrofiny (receptorów TrkB, *tropomyosin receptor-related kinase B*). Działania takiego nie wykazują na przykład środki psychostymulujące, takie jak kokaina czy amfetamina [38]. Należy dodać, że w badaniach na zwierzętach wykazano, przy użyciu odpowiednich modeli behawioralnych, przeciwdepresyjne właściwości BDNF [8, 38]. Zarówno BDNF, jak i neurotrofina-3 (NT-3) wpływają ochronnie oraz stymulująco na funkcję neuronów serotonergicznym i noradrenergicznym, co przejawia się na przykład nasileniem metabolizmu noradrenaliny i serotoniny w hipokampie [38].

Uszkodzenie neuronów wywołane stresem i hiperkortyzolemią może być także związane z ekscytotoksycznym działaniem kwasu glutaminowego działającego poprzez receptory jonotropowe, takie jak NMDA i AMPA [39]. Obecnie dostępne jest bardzo obszerne piśmiennictwo wskazujące, że antagoniści receptora NMDA mają wyraźne właściwości neuroprotektcyjne i przeciwdepresyjne stwierdzone w wielu modelach i testach laboratoryjnych. Działanie to może się wiązać ze wzrostem neurogenyzy w zakręcie zębatym hipokampa i zwiększeniem syntezy BDNF (patrz np. [40]). Rola receptora NMDA w działaniu leków przeciwdepresyjnych stanowi rozległe zagadnienie wykraczające poza ramy niniejszego artykułu, mechanizm ten należy jednak uwzględnić przy rozważaniu neuroprotektcyjnego wpływu tych leków (tab. 2). Wiadomo bowiem, że długotrwałe 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 mogą budzić związki działające allosterycznie, poprzez miejsce glicynowe w kompleksie receptorowym [41].

Depresja, leki przeciwdepresyjne a kaskada cAMP-PKA-CREB

Wśród złożonych mechanizmów komórkowych szczególnie związanych z działaniem leków przeciwdepresyjnych na pierwszy plan wysuwa się niewątpliwie szlak (kaskada) cyklicznego 3', 5'-adenozynomonofosforanu (cAMP). Ten wtórny przekaźnik komórkowy powstaje w następstwie aktywacji cykazy adenylanowej. Jest to możliwe na przykład wskutek pobudzenia niektórych typów receptorów powiązanych z białkami regulacyjnymi Gs (np. receptory adrenergiczne beta, receptor 5-HT₄). Podwyższenie stężenia cAMP prowadzi do aktywacji kinazy białkowej PKA (*cAMP-dependent protein kinase*) w następującej sekwencji zdarzeń: cAMP wiąże się z podjednostką

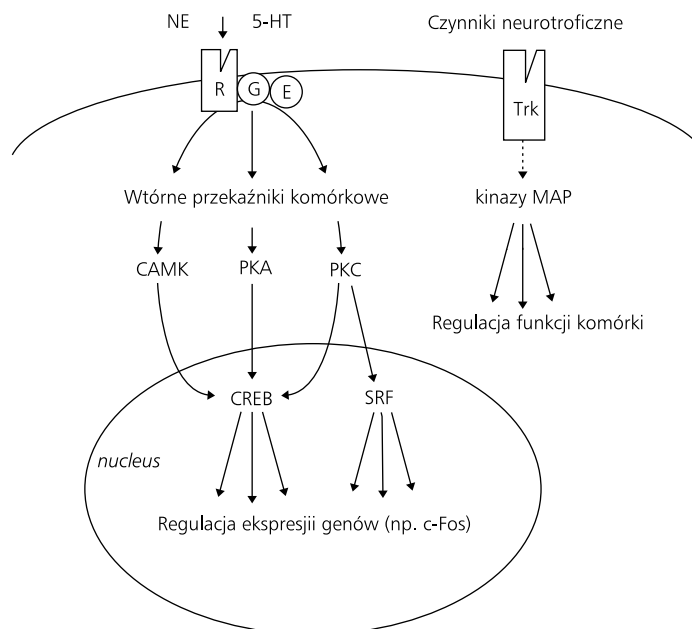
Tabela 2. Postulowane mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych na procesy patologiczne związane ze stresem, hiperkortyzolemią i uszkodzeniem neuronów

Table 2. *Potential mechanisms of antidepressive drugs action on stress, hypercortisolemia and neuroplasticity mechanisms*

1. Zmniejszanie nadmiernej aktywności osi HPA i redukcja hiperkortyzolemii wskutek zwiększenia wrażliwości receptorów GR (nasilenie ujemnego sprzężenia zwrotnego)
2. Podwyższenie stężenia BDNF w wyniku nasilenia ekspresji tego czynnika neurotroficznego
3. Zmniejszenie ekscytotoksycznego oddziaływania glutamianu poprzez receptor NMDA

regulacyjną PKA, co powoduje jej odłączenie od podjednostki katalitycznej, która z kolei fosforyluje docelowe białka, zmieniając funkcje wielu białek komórki (ryc. 2). Jednym z substratów podlegających temu procesowi jest wspomniany wcześniej czynnik transkrypcyjny CREB. Fosforylacja tego czynnika zwiększa jego zdolność regulowania transkrypcji genów [10, 42], a wśród nich genu kodującego syntezę czynnika neurotroficznego BDNF w hipokampie i prawdopodobnie w niektórych innych obszarach mózgu. Opisany wyżej mechanizm ma prawdopodobnie szczególne znaczenie w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Leki te aktywują, podczas długotrwałego stosowania, szlak cAMP i prowadzą do swoistej „upregulacji” tego układu [10]. Zjawisko to jest, przynajmniej do pewnego stopnia, sprzeczne z wcześniejszymi poglądami, zgodnie z którymi leki przeciwdepresyjne podczas długotrwałego podawania osłabiają wpływ receptora adrenergicznego beta na aktywność cykazy adenylanowej [43]. Okazuje się jednak, że leki te mogą działać też w inny sposób, nasilając wpływ

środków (np. forskolinu) bezpośrednio stymulujących aktywność tego enzymu. Należy zauważyć, że zjawisko to nie jest 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 wcześniej „downregulacja” receptora beta, odgrywa istotną rolę w działaniu przeciwdepresyjnym. Należy zatem przyjąć, że istotnym mechanizmem działania długotrwałe podawanych leków przeciwdepresyjnych (dotyczy to zarówno leków trójpierścieniowych, jak i selektywnych inhibitorów wychwytu 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 [10].



Rycina 2. Procesy wewnątrzkomórkowe prowadzące do aktywacji czynników transkrypcyjnych i zmiany ekspresji genów. Na procesy te mogą wpływać leki przeciwdepresyjne, działając na poziomie receptorów komórkowych, jak też na wtórne przekaźniki komórkowe, w szczególności 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 adenylanowa), CAMK — kinaza zależna od wapnia i kalmoduliny, PKA — kinaza białkowa A, PKC — kinaza białkowa C, CREB — czynnik transkrypcyjny aktywowany cAMP, SRF (*serum response factor*) — czynnik transkrypcyjny aktywowany surowicą, TRK (*tyrosine kinase receptor*) — receptor kinazy tyrozynowej (wg [37], zmodyfikowane)

Figure 2. Intracellular mechanisms involved in transcription factors and gene expression mechanism. Some antidepressive drugs act via membrane receptors or via second messenger pathway prominently via cAMP — PKA-CREB cascade. The neurotrophic factors also play significant role. NE — noradrenaline, 5-HT — serotonin, R — receptor, G — G-protein, E — effector (eg. calmodulin), CaMK — calmodulin dependent kinase, PKA — protein kinase A, PKC — protein kinase C, CREB — cAMP response element binding protein, SRF — serum response factor, TRK — tyrosine kinase receptor (from [37], modified)

Wnioski

Wobec powyższych rozważań poznanie zarówno wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych, jak i ich wpływu na układ HPA stawia w nowym świetle na właściwości tej, tak pod wieloma względami niezwykle heterogenicznej, grupy środków psychotropowych. Wydaje się, że szczególnie interesujące znaczenie dla ich działania ma wpływ na plastyczność układu nerwowego, chroniący neurony przed szkodliwymi wpływami zarówno płynącymi ze środowiska (bodźce stresowe), jak z wynikającymi z zakłóceń procesów wewnętrznych organizmu. Pod tym względem wiele leków psychotro-

wych wydaje się podobnych, wykazując pewien wspólny mechanizm działania. Ujmując ten problem szerzej, można stwierdzić, że właściwości ochronne (neuroprotektoryjne), przynajmniej w pewnym stopniu związane z „upregulacją” kaskad wtórnych przekaźników komórkowych, mogą być swojego rodzaju mechanizmem uniwersalnym w terapii różnych schorzeń układu nerwowego. Trudno obecnie przesądzać czy nowsze badania spowodują przełom w rozumieniu działania leków przeciwdepresyjnych, tradycyjna koncepcja „monoaminergiczna” nie wydaje się jednak tak bezdyskusyjna i niezachwiana jak jeszcze kilka lat temu.

Streszczenie

Nowsze badania laboratoryjne i kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat poszerzyły znacznie wiedzę na temat patomechanizmu stresu i depresji, zwłaszcza w zakresie roli osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). Wykazano na przykład, że o ile w ostrej fazie depresji występuje nadmierne wydzielanie CRH, ACTH i kortyzolu, to w depresji chronicznej wydzielanie ACTH się zmniejsza. Wynika to prawdopodobnie z silnego zwrotnego hamującego wpływu kortyzolu. Nowe strategie terapeutyczne mogą się zatem wiązać z wprowadzeniem antagonistów CRH i kortyzolu. Pewne nadzieje budzą też agoniści melatoniny, w szczególności agoniści receptorów MT-1. 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 nasilanie 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.

Słowa kluczowe: depresja, stres, patogeneza depresji, kortyzol

PIŚMIENICTWO

- Leonard B.E. Neuropharmacology of antidepressants that modify central noradrenergic and serotonergic function: a short review. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1999; 14: 75–81.
- Maj J. Farmakologia leków przeciwdepresyjnych. W: Maj J (red.). *Neurofarmakologia Dziś i Jutro*. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000: 71–100.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477–501.
- Holsboer F. Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. *World J. Biol. Psychiatry* 2001; 2: 165–177.
- 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: 71–74.
- Wolkovitz O.M., Reus V. Treatment of depression with antigluco-corticosteroid drugs. *Psychosomatic. Medicine* 1999; 61: 698–711.
- Wolkovitz O.M., Epel E.S., Reus V. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. *World J. Biol. Psychiat.* 2001; 2: 115–143.
- Wolkovitz 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.
- Nemeroff C.B., Widerlov E., Bissette G. i wsp. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342–1344.
- Hidmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacology* 2001; 16: 203–218.
- 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.
- Parker K., Schatzberg A., Lyons D. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior* 2003; 43: 60–66.
- 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.
- Budziszewska B., Siwanowicz J., Przegalinski 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.
- Young E.A., Carlson M.S., Brown M.B. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 267–276.
- 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.
- Rubin R.T., Phillips I.J., Sadow T.F., McCracken J.T. Adrenal gland volume in major depression: increase during the depressive epi-

- sode and decrease with succesful treatment. Arch. Gen Psychiat. 1995; 52: 213–218.
18. Young E.A., Lopez J.F., Murphy-Weinberg V., Watson S., Akil H. Normal pituary responses to metyrapone in the morning in depressed patients: implications for circadian regulation of corticotropin-releasing hormone secretion. Biol. Psychiatry 1997; 41: 1149–1155.
 19. 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.
 20. Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., Young L.T. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Psychiatry 2001; 50: 260–265.
 21. Przegalinski E., Budziszewska B., Siwanowicz J., Jaworska L. The effect of repeated combined treatment with nifedipine and antidepressant drugs or electroconvulsive shock on the hippocampal cortisteroid receptors in rats. Neuropharmacology 1993; 32: 1397–1400.
 22. 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.
 23. Owens M.J., Nemeroff C.B. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. Pharmacol. Rev. 1991; 43: 425–473.
 24. Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor antagonists to treat depression and anxiety. J. Psychiatr. Res. 1999; 33: 181–214.
 25. Hood S.D., Argyropoulos S.V., Nutt D.J. New directionms in the treatment of anxiety disorders. Expert. Opin. Ther. Patents 2003; 13: 401–423.
 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. Dinan T.G. Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituary-adrenal axis. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2001; 16: 89–94.
 28. Murphy B.E. Antigluocorticoid therapies in major depression: a review. Psychoendocrinology 1997; 22 (supl.): S125–S132.
 29. Zobel A.W., Nickel T., Kunzel H.E. i wsp. 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.
 30. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. Dialogues in Clinical Sciences, 2003; 5: 315–325.
 31. Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S. The cellular neurobiology of depression. Nature Medicine 2001; 7: 541–547.
 32. Drevets W.C. Neuroimaging studies of depression. W: Charney D.S., Nestler E., Bunney B.S. (red.). Neurobiology of Mental Illness. Oxford Press, New York 1999: 394–214.
 33. Sonino N., Fava G.A. Psychosomatic aspects of Cushing's disease. Psychother. Psychosom. 1998; 67: 140–146.
 34. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. Neuron 2000; 25: 11–14.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J. A molecular and cellular theory of depression. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 597–606.
 38. Altar C.A. Neurotrophins and depression. TiPS 1999; 20: 59–61.
 39. Sapolsky R.M. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. Biol. Psychiatry 2000; 48: 755–765.
 40. Skolnik P. Antidepressants for the new milenium. Eur. J. Pharmacol. 1999; 375: 31–40.
 41. Trullas R. Functional NMDA antagonists. W: Skolnick P. (red.). Antidepressants. New Pharmacological Strategies. Humana Press, Totowa, New Jersey 1997: 103–124.
 42. Duman R.S., Nibuya M., Vaidya V.A. A role of CREB in antidepressant action. W: Skolnick P. (red.). Antidepressants. New Pharmacological Strategies, Humana Press, Totowa, New Jersey 1997: 173–194.
 43. 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.