

A szerotonin receptorcsalád és a depresszió kapcsolata

SZEKERES GYÖRGY

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Semmelweis Egyetem, Budapest

Szakmai közhely ugyan, hogy a depresszió mennyire heterogén mentális zavar, de pont ez a tény képezi az etiológia és a terápiás lehetőségek kutatásainak fő hajtóerejét. Az 1980-as években sorra megjelent szelektív szerotoninvisszavétel-gátló szerek továbbra is a világ leggyakrabban felírt gyógyszerei közé tartoznak. Elterjedésük révén korábban ellátatlan, vagy a régebbi antidepresszívumokkal komplikáltabban kezelhető betegek nagy csoportjai előnyösebb terápiához jutottak. A depresszió hátterében álló lehetséges kórokok számosak, sokrétűek. Leszögezhetjük ugyanakkor, hogy a rendelkezésre álló hatalmas adatmennyiség szerint a szerotoninrendszer egyes alkotói számos, közvetlen és közvetett módon határoznak meg érzelmi-hangulati minőségeket, stresszre adott válaszokat, affektív betegségekre való hajlamosítottságokat és végső soron magát a depressziót is. A következőkben a rendszer főbb elemeinek szerepét és a terápiás hatások szerteágazó magyarázatait tekintjük át.

(Neuropsychopharmacol Hung 2018; 20(4): 149–152)

Kulcsszavak: depresszió, szerotonin rendszer, antidepresszívum

BEVEZETÉS

A depresszió monoamin hipotézisének egyik pillére az állapot hatékony kezelésére alkalmas molekulák hatásmechanizmusának feltárása volt. Az eredetileg antituberkulotikumként használt iproniazid mint monoamin-oxidáz inhibitor, a szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT), valamint a dopamin és noradrenalin metabolizmusának gátlása révén emeli ezek extracelluláris szintjét és aktivitását. A triciklusos antidepresszívumok hasonló eredményt az 5-HT és norepinefrin visszavételének gátlása révén érnek el.

Az 1980-as években a szelektív szerotoninvisszavétel-gátló szerek (SSRI) célzott fejlesztése a rendszer működésének egyre részletesebb megismerését is eredményezte. A szerotonintranszporter fehérje (SERT) különböző variánsainak eltérő hatása, az 5-HT receptor család képviselőinek klinikai állapotot és terápiás effektust is befolyásoló szerepe olyan tényezők, amik személyre szabott terápiaválasztás mellett a további specifikus gyógyszerfejlesztéseknek is irányt mutatnak. A monoaminhipotézis kiterjesztését jelentik azon új adatok, melyek az 5-HT neurotróp faktorokra és a felnőtt agyban végbemenő neurogenesisre gyakorolt hatását mutatják.

SERT

Az SSRI és a szerotonin + noradrenalinvisszavétel-gátló antidepresszánsok közös vonása a SERT blokkolása. Caspi és munkatársai mérföldkőnek számító vizsgálata igazolta a SERT genetikai variánsainak szerepét: a rövid allél homozigóták SERT szintje alacsonyabb, stresszre érzékenyebbek, depresszióra hajlamosabbak a hosszú allél homozigótáknál. A megállapítás széles körű általánosítását ugyanakkor nem támogatja egy friss, kollaboratív meta-elemzés, mely szerint az összefüggés csak korlátozottan és csekély mértékben érvényes (Culverhouse et al., 2018). Ugyanakkor a legújabb kutatások alapján a terápiás válasz indikátoraként is használhatónak tűnik a SERT mRNS szint meghatározása: a javulás mértékével korrelált a szint emelkedése depressziós betegekben (Kao, Chang & Lung, 2018).

5-HT RECEPTOROK

A jelenleg ismert 14-féle szerotonin-receptor közül azokat tekintjük át, melyek jelen tudásunk szerint a depresszió formálásában és/vagy a terápiás válasz befolyásolásában szerepet játszanak. Közös vonásuk, hogy mindegyik G-proteinhez kapcsolt metabotróp

receptor. Lokalizációjuk és funkcióik eltérései magyarázzák eltérő hatásait.

5-HT_{1A}

Egyik változata a raphe magvak 5-HT-t termelő neuronjain található autoreceptorként, a másik posztzinaptikus receptorként az 5-HT pályák neuro-modulátoros hatását szabályozza. Aktiválódásuk csökkenti a ciklikus adenosin monofoszfát (cAMP) – másodlagos hírvivő, a sejten belüli jeltovábbítás kulcseleme – szintjét, végsősoron gátolja a neuronális aktivitást.

Az autoreceptorok aktiválódása a raphe magvak 5-HT kibocsátását gátolja. Egy, a kódoló génjének promoter régiójában talált variáns, melynek hatására a receptor expressziója nagyobb lesz, a szorongásos viselkedés kifejlődésével és az SSRI terápiára adott gyengébb válasszal mutat kapcsolatot (Villafuerte et al., 2009). A krónikus SSRI kezelés során a negatív visszacsatolási mechanizmus, amely korlátozza az 5-HT felszabadulást, végül inaktiválódik a raphe 5-HT_{1A} autoreceptorok deszenzitizálásának következtében, de ez heteket vesz igénybe, ami egyik magyarázata lehet a gyógyszerhatás késleltetett kezdetének.

Posztzinaptikus receptorként az 5-HT_{1A} a hipokampusz, amygdala, talamusz és hipotalamusz területén szabályozza a felszabaduló 5-HT-re adott reakciót, és kritikus szerepet játszik a gyógyszeres kezelésre adott válasz formálásában. 5-HT_{1A} receptort nem expresszáló egerek nem reagálnak SSRI-re. A magyarázat fontos része, hogy ezekben az egyedekben nem következik be a tartós SSRI-terápia mellett egyébként fokozódó neurogenesis sem a hipokampuszban, ami a terápiás válasz egyik feltétele is (Santarelli et al., 2003). A jövő egyik kihívása a célzottan 5-HT_{1A} receptorokra ható szerek fejlesztése terén az ellentétes effektusú autoreceptorok és posztzinaptikus receptorok vagy heteroreceptorok specifikus modulálása.

5-HT_{1B}

Számos funkciójában hasonlatos az 5-HT_{1A}-hoz. Ez a receptor is részt vesz a stresszválasz szabályozásában, és így potenciális antidepresszáns (AD) célpontként tartjuk számon. Az előzőhöz képest azonban különbség, hogy mind auto-, mind heteroreceptorként eloszlása az agyban diffúz. Autoreceptorként mindenütt, az 5-HT_{1A}-hoz hasonlóan az 5-HT felszabadulást gátolja. A tartós AD kezelés hatására fokozódó

5-HT felszabadulás az 5-HT_{1B} expressziójának raphe magvakban megfigyelt csökkenésével is összefügg. A gyrus dentatus (GD) szemcsés sejtjein található heteroreceptorként megint csak az 5-HT_{1A}-hoz hasonlóan hozzájárul felnőttekben a hippokampális neurogenesis fokozásához (Banasz et al., 2004).

5-HT_{2C}

Heteroreceptorok, amelyek a limbikus szerkezetekben, a hipokampuszban, az amygdalában, az elülső szagló-, valamint a cinguláris és a piriformis kéregben expresszálódnak. Túlzott aktivitásuk a depresszió és szorongás kifejlődéséhez járul hozzá, szuicidumban elhunyt betegek prefrontális kérgi régiójában az expresszió jelentősen fokozott volt. Ezt az elképzelést támogatja, hogy az 5-HT_{2C} antagonisták szorongásoldó és antidepresszáns hatásúak. Ugyanakkor az SSRI adása kezdetén olykor megfigyelhető paradox hatást is magyarázhatja az 5-HT_{2C} – és az 5-HT_{1A} autoreceptor – aktiválása, elsősorban a stria terminalis területén (Marcinkiewicz et al., 2016).

5-HT₄

Heteroreceptorok, melyek limbikus és mezolimbikus régióspecifikus lokalizációval bírnak, a cAMP szintjét emelik a sejtben, összességében fokozzák a neuronális aktivitást. Számos bizonyíték – violens öngyilkosság miatt meghalt depressziós betegek posztmortem vizsgálata, receptorjelöléses vizsgálatok – igazolja az 5-HT₄ receptor szerepét a depresszió létrejöttében (Rosel et al., 2004; Madsen et al., 2014). Ígéretes terápiás céllá ezen túlmenően az teszi az 5-HT₄ receptort, hogy aktiválására a preklinikai vizsgálatokban SSRI-nél sokkal hamarabb, 3 nap után már jelentkezett antidepresszáns hatás (Mendez-David et al., 2014).

5-HT₆

Szintén heteroreceptorok, magas koncentrációban vannak a striátumban, a nucleus accumbensben és az agykéregben, mérsékelt az expresszió a hipokampuszban, az amygdalában és a hipotalamuszban. Szerepük nem pontosan tisztázott, a preklinikai vizsgálatok ellentmondásosak. Állatkísérletben a receptor szelektív agonistája anxiolitikus és antidepresszáns hatást is mutatott, más vizsgálatban antagonisták is hasonló módon viselkedett. Nem tisztázott egyelőre, hogy az agyban mutatott eloszlással vagy az egyes szerek különböző neurokémiai hatásaival magyarázhatók az ellentétes effektusok (Carr & Lucki, 2011).

5-HT₇

A heteroreceptor család tagjai az agy limbikus és kortikális területein találhatóak. A hippocampus területén lévő az 5-HT rendszer és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (HPA) tengely közötti kapcsolatban működnek közre. A HPA tengely integrálja a fizikai és pszichoszociális hatásokat, szabályozza a szervezet homeosztatisz rendszereit, a stresszválaszt. Az 5-HT₇ agonistái fokozzák a glükokortikoid receptorok expresszióját, akut stressz növeli a receptor mRNS mennyiségét. Antidepresszáns terápia downregulálja a receptorokat a hipotalamuszban, a receptor gátlása gyorsabb terápiás választ eredményez. Az amiszulprid, ami bizonyos típusú depressziókban antidepresszáns hatású lehet, az 5-HT₇ receptor erős affinitású antagonistája.

AZ 5-HT SZEREPE A NEUROGENEZISBEN

A felnőtt emlős agyban két helyszínen is képződnek új neuronok: az oldalkamrák szubventrikuláris zónájában és a hippocampusban a gyrus dentatus szubgranuláris zónájában. A tartós antidepresszáns kezelés specifikusan az utóbbi lokalizációban serkenti a neurogenézist. A hippocampális neurogenesis blokkolása az AD terápiára adott választ felfüggeszti. Egybehangzó adatok szerint az antidepresszáns hatásnak szükséges, de nem elégséges feltétele a neurogenesis, csökkenése pedig a depresszió patofiziológiájában szerepet játszhat (Miller & Hen, 2015). Az SSRI szerek neurogenézist fokozó hatása különböző 5-HT receptorokon keresztül valósul meg. Legmeggyőzőbb adatok az 5-HT_{1A} és 5-HT₄ szerepét támogatják, agonista hatású molekulák az idegsejtek képződését fokozzák, antagonisták limitálják. Újabban felvetődött, hogy más agyi területeken, például a hipotalamuszban, agykéregben is folyhat felnőttkori neurogenesis. SSRI terápia mellett kérgi gátló neuronok szaporodását figyelték meg, ami egyrészt az antidepresszáns terápia GABAerg interneuronokra kifejtett hatására, másrészt a depresszió etiológiájának GABAerg mechanizmusára is utalhat (Ohira et al., 2013).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben a depressziókutatásban egymást kölcsönösen inspiráló kapcsolat alakult ki a zavar etiológiai és szindromatológiai heterogenitását megalapozó komplex idegrendszeri anomáliák vizsgálata és az antidepresszáns kezelés hatásmechanizmusának kutatása között. Az 5-HT receptorok családjának

egyre több tagjának releváns szerepére derül fény mindkét aspektusból. Hogy a realisztikus STAR*D vizsgálatban az első terápiás lépcsőként alkalmazott SSRI hatására 36,8%, a következő lépcsőben, ahol más rendszerre is ható szer is alkalmazásra került, további 30,6% volt a remisszió aránya, közvetett módon arra is utal, hogy a szerotoninon kívül más monoaminok is szerepet játszhatnak az etiológiában (Rush et al., 2006). Azonban az 5-HT rendszer – ma már ismert módokon – a konkrét receptorális hatásokon túli mechanizmusok, például a neurogenesis serkentése révén is szerepet játszik a hangulati élet modulálásában, és az 5-HT rendszeren aktív szerek terápiás hatásának alakításában.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Szekeres György

Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: szekeresgyorgy@gmail.com

IRODALOM

1. Banasr, M. Hery, M. Printemps, R. Daszuta, A. (2004) Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology*, 29: 450-460.
2. Carr, G.V. Lucki, I. (2011) The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 213: 265-287.
3. Caspi, A. Sugden, K. Moffitt, T.E. Taylor, A. Craig, I.W. Harrington, H. McClay, J. Mill, J. Martin, J. Braithwaite, A. Poulton, R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301: 386-389.
4. Culverhouse, R.C. Saccone, N.L. Horton, A.C. (2018) Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry*, 23: 133-142.
5. Kao, W.T. Chang, C.L. Lung, F.W. (2018) 5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial. *J Affect Disord*, 238: 597-608.
6. Villafuerte, S.M. Vallabhaneni, K. Śliwerska, E. McMahon, F.J. Young, E.A. Burmeister, M. (2009) SSRI response in depression may be influenced by SNPs in HTR1B and HTR1A. *Psychiatr Genet*, 19: 281-291.
7. Madsen, K. Torstensen, E. Holst, K.K. Haahr, M.E. Knorr, U. Frokjaer, V.G. Brandt-Larsen, M. Iversen, P. Fisher, P.M. Knudsen, G.M. (2014) Familial risk for major depression is associated with lower striatal 5-HT₄ receptor binding. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18: 1-7.
8. Marcinkiewicz, C.A. Mazzone, C.M. D'Agostino, G. Halladay, L.R. Hardaway, J.A. DiBerto, J.F. Navarro, M. Burnham, N. Cristiano, C. Dorrier, C.E. Tipton, G.J. Ramakrishnan, C. Kozicz, T. Deisseroth, K. Thiele, T.E. McElligott, Z.A. Holmes, A.

- Heisler, L.K. Kash, T.L. (2016) Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature*, 537: 97-101.
9. Mendez-David, I. David, D.J. Darcet, F. Wu, M.V. Kerdine-Römer, S. Gardier, A.M. Hen, R. (2014) Rapid anxiolytic effects of a 5-HT₄ receptor agonist are mediated by a neurogenesis-independent mechanism. *Neuropsychopharmacology*, 39: 1366-1378.
 10. Miller, B.R. Hen, R. (2015) The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol*, 30: 51-58.
 11. Ohira, K. Takeuchi, R. Shoji, H. Miyakawa T. (2013) Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 38: 909-920.
 12. Rosel, P. Arranz, B. Urretavizcaya, M. Oros, M. San, L. Navarro, M.A. (2004) Altered 5-HT_{2A} and 5-HT₄ postsynaptic receptors and their intracellular signalling systems IP₃ and cAMP in brains from depressed violent suicide victims. *Neuropsychobiology*, 49: 189-195.
 13. Santarelli, L. Saxe, M. Gross, C. Surget, A. Battaglia, F. Dulawa, S. Weisstaub, N. Lee, J. Duman, R. Arancio, O. Belzung, C. Hen, R. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301: 805-809.
 14. Rush, A.J. Trivedi, M.H. Wisniewski, S.R. Nierenberg, A.A. Stewart, J.W. Warden, D. Nederehe, G. Thase, M.E. Lavori, P.W. Lebowitz, B.D. McGrath, P.J. Rosenbaum, J.F. Sackeim, H.A. Kupfer, D.J. Luther, J. Fava, M. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163: 1905-17.

The association between the serotonin receptor family and depression

It is commonplace that depression is a heterogeneous mental disorder and this fact is the main driver of seek for aetiology and therapeutic opportunities. Selective serotonin reuptake inhibitors emerging in the 1980s are still among the most commonly prescribed medicines in the world. Due to their use, large groups of patients who previously remained untreated or treated at the cost of unwanted side effects of older antidepressants have chance to receive more optimal therapy. The background of the potential aetiology is multifaceted. However, we can point out that, according to the huge amount of data available, elements of the 5-HT system determine both directly and indirectly a number of emotional states, moods, stress responses, predispositions to affective diseases, and ultimately depression itself. In this article we review the role of relevant elements of the system and novelties in explanation of therapeutic mechanism.

Keywords: depressive disorder, serotonin system, antidepressant