

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύγχρονη βιολογική θεώρηση της κατάθλιψης Νευροπεπτίδια και νέες θεραπευτικές προοπτικές

Η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή του συναισθήματος με ανησυχητικά αυξανόμενη επίπτωση στο δυτικό κόσμο και μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων, με εκδηλώσεις τόσο από το κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και από την περιφέρεια. Παρατηρήσεις από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών οδήγησαν στην ανάπτυξη της θεωρίας των μονοαμινών ή βιογενών αμινών για τη βιολογική ερμηνεία της κατάθλιψης, που καθορίζει ως κύριο αιτιολογικό παράγοντα την ασθενή νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης. Έτσι, όλες οι επικρατούσες φαρμακευτικές θεραπείες της κατάθλιψης με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης μονοαμινών, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς μονοαμινοξειδάσης, στοχεύουν στην ενίσχυση της μονοαμινεργικής νευροδιαβίβασης, ενώ εμφανίζουν σημαντικά μειονεκτήματα στη χρήση τους, όπως καθυστέρηση στη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μεγάλα ποσοστά μη αποκρινόμενων ασθενών. Πρόσφατα νευροενδοκρινολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν συνύπαρξη της κατάθλιψης με διαταραχή απόκρισης στο stress και αναδεικνύουν ως σημαντική παράμετρο την υπερλειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα. Έτσι, αναπτύχθηκε το μοντέλο της προδιάθεσης-άγχους, που επιχειρεί να συνδέσει τη γονιδιακή με την περιβαλλοντική επίδραση στην ανάπτυξη αυτής της διαταραχής. Η δραστηριότητα του άξονα ελέγχεται από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο με αντιρροπιστικό τρόπο και με τη συμμετοχή πληθώρας νευροπεπτιδίων και άλλων παραγόντων. Παρέμβαση σε αυτά τα ρυθμιστικά μονοπάτια προτείνεται ότι μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική για την κατάθλιψη, μια άποψη που υποστηρίζεται από προκλινικές μελέτες φαρμακολογικών ή γενετικών τροποποιήσεων της δράσης νευροπεπτιδίων, όπως του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης, του παράγοντα P, της γαλανίνης, της βαζοπρεσίνης και του νευροπεπτιδίου Υ. Η πρόσφατη σύνθεση μη πεπτιδικών μικρομοριακών ενώσεων, με υψηλή εξειδίκευση στην αναγνώριση των υποδοχέων των ανωτέρω νευροπεπτιδίων και ικανή βιοδιαθεσιμότητα στον εγκέφαλο, επέτρεψε την έναρξη κλινικών μελετών που εξετάζουν την ασφάλεια, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την αντικαταθλιπτική δράση αυτών των μορίων. Η συνέχιση των μελετών αυτών θα συμβάλει στην αξιολόγηση των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συναισθήματα, όπως συμβαίνει και με την αντίληψη και τη δράση, ελέγχονται από ειδικά νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου. Εφόσον αποτελούν συνειδητές εμπειρίες, σίγουρα υπάρχει ένα γνωσιακό στοιχείο που πιθανότατα συνδέεται με το φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Έτσι,

οι σύγχρονες Νευροεπιστήμες όχι μόνον έχουν καταργήσει το δυϊσμό νου-εγκεφάλου, αλλά τείνουν να εγκαταστήσουν στον εγκέφαλο και την «ψυχή». Δεν είναι όμως τυχαίο ότι ιστορικά και λαϊκά η «ψυχή» κατοίκησε στην καρδιά. Έτσι, τα συναισθήματα είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τις περιφερικές αποκρίσεις του αυτόνομου, του ενδοκρινικού και του κινητικού συστήματος που τα συνοδεύουν και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(4):456-462
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(4):456-462

A. Χατζάκη

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

The biological basis of depression:
Neuropeptides and new
therapeutic perspectives

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Άγχος
Κατάθλιψη
Νευροδιαβιβαστής
Νευροπεπτίδιο
Υποθάλαμος

Υποβλήθηκε 26.3.2007

Εγκρίθηκε 19.9.2007

προετοιμάζουν το σώμα για δράση, ενώ κάνουν γνωστές τις συναισθηματικές μας δραστηριότητες στο περιβάλλον.^{1,2} Τα περιφερικά αυτά στοιχεία της συμπεριφοράς παραπέμπουν στη δραστηριοποίηση υποφλοιικών περιοχών του εγκεφάλου και είναι πλέον καλά τεκμηριωμένος ο κεντρικός ρόλος της αμυγδαλής, του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους. Γίνεται έτσι εμφανές ότι η διεκπεραίωση του συναισθήματος είναι απόρροια αλληλεπίδρασης περιφερικών και κεντρικών παραγόντων, που ενορχηστρώνονται από εκτεταμένα δίκτυα απαρτίωσης εγκεφαλικών κέντρων.³

Η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή του συναισθήματος με ποικιλία συμπτωμάτων από τα περισσότερα συστήματα του οργανισμού, που παραπέμπουν συγχρόνως σε διαταραχή της λειτουργίας διαφόρων κέντρων του εγκεφάλου.² Το γεγονός αυτό κατηύθυνε την αναζήτηση της βιολογικής της ερμηνείας σε εκτεταμένα νευρωνικά ρυθμιστικά δίκτυα, με ευρεία δράση και διάφορες λειτουργίες. Έτσι, με βάση την εμπειρία από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών για την κατάθλιψη, αναπτύχθηκε η θεωρία των μονοαμινών ή βιογενών αμινών, η οποία επικρατεί σήμερα στο σχεδιασμό της φαρμακευτικής αντικαταθλιπτικής αγωγής. Πρόσφατα όμως, η μελέτη της νευροενδοκρινολογίας της κατάθλιψης έχει συγκεντρώσει δεδομένα που αποκαλύπτουν συνύπαρξη διαταραχής απόκρισης στο stress και αναδεικνύουν σημαντική παθογενετική εμπλοκή του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα.⁴ Έτσι, ενώ σταδιακά αποσαφηνίζεται ο ρόλος μιας σειράς γνωστών νευροπεπτιδίων, προτείνονται νέοι φαρμακευτικοί στόχοι για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.⁵

2. Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΓΕΝΩΝ ΑΜΙΝΩΝ Ή ΜΟΝΟΑΜΙΝΩΝ: ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΚΑΙ ΥΠΟ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η κατάθλιψη οφείλεται σε ανεπάρκεια νοραδρενεργικής, ντοπαμινεργικής ή σεροτονεργικής νευροδιαβίβασης στον εγκέφαλο σε εκτεταμένα ρυθμιστικά δίκτυα, ενώ η μανία σε περίσσεια αυτής της μονοαμινεργικής νευροδιαβίβασης.² Τα δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης αυτής προκύπτουν από φαρμακολογικές παρατηρήσεις:

- Φάρμακα που παρεμποδίζουν τη μονοαμινική νευροδιαβίβαση προκαλούν καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως για παράδειγμα το αντιυπερτασικό ρεζεργίνη, που δρα παρεμποδίζοντας την παροχή κατεχολαμινών και σεροτονίνης στη σύναψη.
- Φάρμακα που δρουν ως ανταγωνιστές των μονοαμινοξειδασών (ΜΑΟ), ενζύμων δηλαδή που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό και την αδρανοποίηση των

μονοαμινών, βελτιώνουν τη διάθεση. Για παράδειγμα, η ιπρονιαζίδη, που χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως υλικό για φωτοβολίδες, βρέθηκε να έχει αντιφυματική δράση, ενώ δευτερευόντως παρατηρήθηκε ότι βελτίωνε τη διάθεση σε καταθλιπτικούς ασθενείς.

- Φάρμακα με αντικαταθλιπτική δράση ενισχύουν με κάποιον τρόπο τη μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση στο επίπεδο της συναπτικής διαδικασίας, όπως για παράδειγμα η ιμιπραμίνη, που εμποδίζει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες.
- Η συγκέντρωση των μονοαμινών έχει βρεθεί ελαττωμένη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) καταθλιπτικών ασθενών και αποκαθίσταται μετά από την αντικαταθλιπτική θεραπεία.
- Από μεταθανάτιες μελέτες έχει βρεθεί αύξηση της δεσμευτικής ικανότητας των υποδοχέων σεροτονίνης στο φλοιό καταθλιπτικών ασθενών.

Στη θεωρία των βιογενών αμινών βασίζονται όλες οι σύγχρονες φαρμακευτικές θεραπείες της κατάθλιψης που στοχεύουν στην ενίσχυση της δράσης μονοαμινών. Έτσι, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, χλωριμιπραμίνη) δρουν ως μη ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης μονοαμινών, παρεμποδίζοντας τους ειδικούς μεταφορείς στην προσυναπτική μεμβράνη να αποσύρουν τους νευροδιαβιβαστές από τη σύναψη, παρατείνοντας έτσι τη δράση τους. Δεδομένου ότι η αντικαταθλιπτική δράση συνδέεται με αναστολή της επαναπρόσληψης είτε της νορεπινεφρίνης είτε της σεροτονίνης, αναπτύχθηκαν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, σιταλοπράμη) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs, βενλαφαξίνη, δουλοξετίνη), που είναι φάρμακα περισσότερο ανεκτά, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Τέλος, αναπτύχθηκαν οι μη συναγωνιστικοί αποκλειστές των μονοαμινοξειδασών (ΜΑΟs), που παρεμποδίζουν το μεταβολισμό των μονοαμινών καθώς αναστέλλουν τη δράση των ΜΑΟs μη αντιστρεπτά (φαινελζίνη, τρανυλκυπρομίνη) ή αντιστρεπτά (μοκλοβεμίδη, μπροφαραμίνη). Όλες οι ουσίες αυτές παρουσιάζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που προκύπτουν ως επί το πλείστον από αλληλεπίδραση με το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα, επιπρόσθετα όμως οι μη εκλεκτικοί αναστολείς ΜΑΟ απαιτούν ιδιαίτερους διατροφικούς περιορισμούς και παρουσιάζουν επικίνδυνες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, εξαιτίας της «αντίδρασης τυραμίνης», που μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική κρίση.

Αρκετές νέες ουσίες έχουν προταθεί για φαρμακολογική ανάπτυξη ως αντικαταθλιπτικά, οι οποίες βασίζονται σε πρό-

σφατα δεδομένα που εμπλέκουν τη δράση νευροπεπτιδίων/ νευροτροποποιητών με τη ρύθμιση της μονοαμινοεργικής νευροδιαβίβασης.⁵

Ο παράγοντας P (substance P, SP), ένα νευροπεπτίδιο της οικογένειας των ταχυκινινών που συμμετέχει σε κυτταρικές διαδικασίες σε πολλά συστήματα, έχει βρεθεί μαζί με τους υποδοχείς του στην αμυγδαλή, στον υποθάλαμο και στον ιππόκαμπο, όπου σε μεγάλο βαθμό η έκφρασή του συνεντοπίζεται με βιογενείς αμίνες.⁶ Γενετική απαλοιφή ή φαρμακολογικός ανταγωνισμός του υποδοχέα του SP διευκολύνει τη δράση των μονοαμινών. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην ανάπτυξη του MK0869 (aprepitant) και άλλων αναλόγων με δράση ανταγωνιστή του SP, που φαίνεται να έχουν αντικαταθλιπτική δράση.⁷ Η aprepitant δοκιμάζεται ήδη σε κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και φαίνεται να παρουσιάζει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κλασικά αντικαταθλιπτικά όσον αφορά στη ναυτία και τις σεξουαλικές διαταραχές.

Το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) εκφράζεται σε πολλά σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και συγκατανέμεται με νοραδρεναλίνη, GABA και σωματοστατίνη. Η δράση του, που διαμεσολαβείται από υποδοχείς οι οποίοι ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες (GPCR, G-protein coupled receptors), έχει συσχετιστεί με διατροφή, κίρκαδιανούς ρυθμούς κ.ά.⁸ Το νευροπεπτίδιο εκλύεται μετά από έκθεση σε αγχογόνο ερέθισμα και φαίνεται να ρυθμίζει τις συμπεριφορικές αντιδράσεις στο stress, καταστέλλοντάς τις. Προκλινικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι χαμηλά επίπεδα έκφρασης NPY συσχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία για κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές. Έτσι, NPY αγωνιστές έχουν δοκιμαστεί σε πειραματόζωα, όπου βρέθηκε να έχουν αντικαταθλιπτική δράση.⁹ Επιπλέον, ο φαινότυπος διαγονιδιακών ποντικών που δεν φέρουν το γονίδιο παραπέμπει σε αγχολυτικό και αντικαταθλιπτικό ρόλο του ενδογενούς πεπτιδίου, πιθανόν μέσω ενίσχυσης της δράσης του GABA ή αναστολής έκκρισης γλουταμικού, όπως φαίνεται από πειράματα που χρησιμοποιούν μικρομοριακούς ανταγωνιστές για να εμποδίσουν την αγχολυτική δράση του NPY σε υποδοχείς της αμυγδαλής.^{10,11}

Τέλος, το νευροπεπτίδιο γαλανίνη εμφανίζει ανασταλτική δράση στη νοραδρενεργική και τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση σε διάφορα κέντρα του μεταϊχμιακού συστήματος και προτείνεται έτσι ότι μπορεί να έχει θεραπευτική αξία σε διαταραχές με αυξημένη ενεργότητα νοραδρενεργικών δικτύων.¹² Αντιστρόφως, παρεμπόδιση των ανασταλτικών δράσεων της γαλανίνης με ανταγωνιστές θα μπορούσε να μιμηθεί ή να ενισχύσει τη δράση των κοινών αντικαταθλιπτικών, επαναφέροντας στα φυσιολογικά επίπεδα τη

νευροδιαβίβαση των μονοαμινών.¹³

Παρόλο που η θεωρία των βιογενών αμινών για τη βιολογική ερμηνεία της κατάθλιψης έχει σε μεγάλο βαθμό συνθέσει τις κλινικές παρατηρήσεις μας και έχει καθιερώσει τα ευρέως συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά εξηγώντας το μηχανισμό δράσης τους, αρκετά δεδομένα παραμένουν ασύμβατα με τις προβλέψεις της. Το πλέον εντυπωσιακό και μη προσδοκώμενο, είναι το γεγονός ότι η αντικαταθλιπτική δράση των φαρμάκων αυτών εμφανίζεται εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, ενώ είναι σαφές ότι η επίδρασή τους στη μονοαμινοεργική συγκέντρωση στη σύναψη συντελείται μέσα σε ώρες. Επίσης, φάρμακα όπως η κοκαΐνη, που δρα και αυτή παρεμποδίζοντας την επαναπρόσληψη των μονοαμινών από τη σύναψη, δεν έχουν αντικαταθλιπτική δράση, όπως θα ήταν αναμενόμενο, παρότι η κοκαΐνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως αντικαταθλιπτικό κατά το μεσοπόλεμο. Έτσι, προκειμένου να ερμηνευτεί η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της έναρξης δράσης και της κλινικής απόκρισης, έχει προταθεί ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ρυθμίζουν τη συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών, αυξάνοντας τα επίπεδα στη σύναψη, ενώ δευτερευόντως ο μετασυναπτικός νευρώνας ανταποκρίνεται με έκφραση μικρότερου αριθμού υποδοχέων τους, μια διαδικασία που είναι περισσότερο χρονοβόρα. Άλλωστε, αυτό υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι οι ανωτέρω υποδοχείς είναι περισσότεροι στους καταθλιπτικούς ασθενείς πριν από τη λήψη θεραπείας. Πάντως, φαίνεται να μην ευσταθεί η άμεση συσχέτιση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών με τη ρύθμιση της διάθεσης, ενώ για την εκδήλωση της αντικαταθλιπτικής δράσης ενδεχομένως να είναι απαραίτητη η μεσολάβηση χρονίων προσαρμοστικών αλλαγών στα κέντρα του εγκεφάλου που σχετίζονται με την καταθλιπτική συμπεριφορά. Μια από αυτές τις αλλαγές συντελείται στον άξονα ΥΥΕ, που είναι υπεύθυνος για την απάντηση του οργανισμού στο stress και η δράση του έχει εμπλακεί στην κατάθλιψη.

3. ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ-ΑΓΧΟΥΣ: ΝΕΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η γενετική προδιάθεση, οι τραυματικές εμπειρίες στην παιδική ηλικία και το άγχος είναι ισότιμοι παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη της κατάθλιψης. Σε μια προσπάθεια σύνδεσης της γονιδιακής με την περιβαλλοντική επίδραση, οι Nemeroff et al διατύπωσαν τη θεωρία της προδιάθεσης-άγχους, που τοποθετεί σε κεντρική θέση στην παθογένεια της κατάθλιψης τον ΥΥΕ άξονα.¹⁴ Τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ αυτής της υπόθεσης σχετίζονται με την πολύ συχνή συνύπαρξη της κατάθλιψης με αγχώδεις

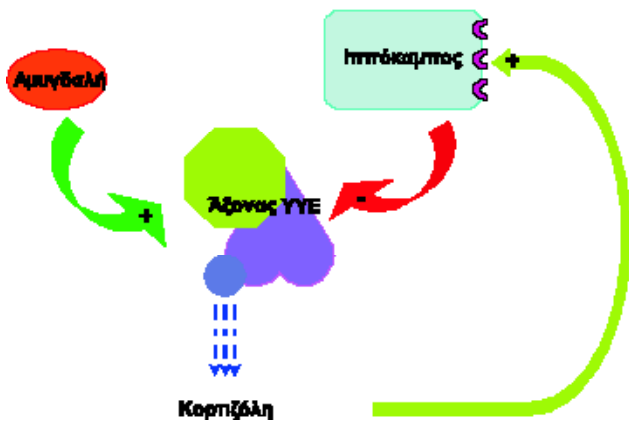
διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται συγχρόνως από υπερλειτουργία του ΥΓΕ άξονα. Σε καταθλιπτικούς ασθενείς τα επίπεδα κορτιζόλης ορού είναι υψηλά, όπως και του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing factor ή hormone, CRF) στο ΕΝΥ, ενώ οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ελαττωμένη αντίδραση στη δοκιμασία δεξαμεθαζόνης. Επίσης, σε μεταθανάτιες έρευνες καταθλιπτικών ασθενών βρέθηκαν υψηλά επίπεδα έκφρασης CRF σε γονιδιακό και πεπτιδικό επίπεδο. Τέλος, χορήγηση CRF στον εγκέφαλο πειραματοζώων αναπαράγει συμπτωματολογία μείζονος κατάθλιψης, δηλαδή αύπνια, μειωμένη όρεξη και σεξουαλική διάθεση, καθώς και συμπεριφορική εκδήλωση άγχους.

Όπως είναι γνωστό,³ η δραστηριότητα του άξονα ελέγχεται από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο με αντιρροπιστικό τρόπο (εικ. 1). Αγχогόνα ερεθίσματα διεγείρουν την αμυγδαλή, που με τη σειρά της διεγείρει τον υποθάλαμο και τον άξονα, με τελικό στόχο τα επινεφρίδια, που εκκρίνουν κορτιζόλη. Η κορτιζόλη, με μηχανισμούς παλίνδρομης ρύθμισης, αναγνωρίζει υποδοχείς στον ιππόκαμπο, ο οποίος ενεργοποιεί ανασταλτική δράση στον υποθάλαμο, ώστε να αποφευχθεί η υπερενεργοποίηση του άξονα και να επέλθει ομοιόσταση. Στους καταθλιπτικούς ασθενείς η αρνητική αυτή παλίνδρομη ρύθμιση έχει διαταραχθεί και αυτό οδηγεί σε υπερδραστηριότητα του ΥΓΕ άξονα. Σε μοριακό επίπεδο, κομβικό σημείο αποτελούν οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο, η έκφραση των οποίων ελέγχεται τόσο από γονιδιακούς παράγοντες όσο και από έκθεση σε βιογενείς αμίνες. Έχει δειχθεί ότι γεγονότα κατά την παιδική ηλικία σε διαστήματα κρίσιμα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου μπορούν να επηρεάσουν το βαθμό έκφρασης των υποδοχέων αυτών, γεγονός που μπορεί να καθιστά τα άτομα ικανότερα στη διαχείριση του άγχους στην ενήλικη ζωή ή περισσότερο ευαίσθητα στην

ανάπτυξη διαταραχών που σχετίζονται με το άγχος. Έτσι, σύμφωνα με το μοντέλο προδιάθεσης-άγχους, γενετικοί παράγοντες σε συνδυασμό με τραυματικές εμπειρίες ευαισθητοποιούν τα ανωτέρω συστήματα στην παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα ελαττωμένη ικανότητα διαχείρισης άγχους ή και αυξημένη προδιάθεση για κατάθλιψη στην ενήλικη ζωή. Μια άλλη υπόθεση προτείνει ότι αγχогόνα ερεθίσματα μπορεί να εμποδίζουν τη γέννηση νέων νευρώνων στον ιππόκαμπο, μια από τις ελάχιστες περιοχές του εγκεφάλου των θηλαστικών όπου η νευρωνογένεση συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Σε κάθε περίπτωση, είναι φανερό ότι η λειτουργία του ΥΓΕ άξονα παίζει κρίσιμο ρόλο στην κατάθλιψη και έτσι, προτείνεται ότι ρύθμισή της μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική.

Το σύστημα του CRF είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη ρύθμιση της απάντησης σε αγχогόνα ερεθίσματα σε επίπεδο νευρικό, ενδοκρινικό και ανοσιακό. Αποτελείται από το υποθαλαμικό νευροπεπτιδίο CRF, τα νεότερα ομόλογα ουροκορτίνες I (Ucn), II και III, τους δύο υποδοχείς τους, CRF₁ και CRF₂, και την πρωτεΐνη σύνδεσης CRF-BP. Το CRF είναι ένα πεπτιδίο 41 αμινοξέων, ο βασικός ρόλος του οποίου είναι η επαγωγή της έκφρασης της προοπιομελανοκορτίνης (πρόδρομη της κορτικοτροπίνης ACTH και της β-ενδορφίνης). Η ACTH επάγει την έκλυση κορτικοστεροειδών από το φλοιό των επινεφριδίων, που ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στον άξονα. Οι δράσεις του CRF και των ομολόγων του ουροκορτινών διαμεσολαβούνται από τους δύο υψηλής συγγένειας μεμβρανικούς υποδοχείς, οι οποίοι ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες (GPCR) και ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση. Οι υποδοχείς CRF₁ και CRF₂ έχουν διαφορετική κατανομή στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια και πιθανολογείται ότι ασκούν διαφορετικές λειτουργίες. Τέλος, η CRF-BP ελέγχει τη βιοδιαθεσιμότητα του CRF. Το σύστημα του CRF εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες στον εγκέφαλο αλλά και σε περιφερικά συστήματα εκτός από τη ρύθμιση του ΥΓΕ άξονα, όπως φλεγμονή, γαστρεντερικό σύστημα, αναπαραγωγή, κυκλοφορικό κ.ά., και φαίνεται να συμμετέχει σε πολλές παθογενετικές διαδικασίες σε σύνδρομα που σχετίζονται έμμεσα ή άμεσα με το stress.¹⁵⁻¹⁸

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στην οξεία κατάθλιψη παρατηρείται υπερδραστηριότητα του ΥΓΕ άξονα. Τα επίπεδα του CRF είναι υψηλά στο ΕΝΥ ασθενών με κατάθλιψη και αποκαθίστανται μετά από την αντικαταθλιπτική θεραπεία. Από μεταθανάτιες μελέτες προκύπτει ότι τα επίπεδα των CRF υποδοχέων ήταν κατασταλμένα στον προμετωπιαίο φλοιό ανθρώπων που αυτοκτόνησαν. Επίσης, προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι, σε μοντέλα πειραματοζώων, φαρ-



Εικόνα 1. Έλεγχος της λειτουργίας του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΓΕ) άξονα από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο.

μακευτικός ανταγωνισμός του CRF μπορεί να εμποδίσει ενεργοποίηση του άξονα μετά από επίδραση αγχογόνων ερεθισμάτων ή εξωγενούς χορηγούμενου CRF, αλλά όχι τη βασική λειτουργία του.¹⁹ Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην αναγνώριση του CRF συστήματος ως θεραπευτικού στόχου για την κατάθλιψη και ενθάρρυναν τη διεξαγωγή κλινικών μελετών με CRF ανταγωνιστές. Η πρόσφατη σύνθεση μη πεπτιδικών μικρομοριακών ανταγωνιστών του CRF, που αποτελούν μόρια με μικρό μοριακό βάρος, με υψηλή εξειδίκευση και εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς και μεγάλη σταθερότητα, ώστε να μπορούν να χορηγηθούν per os, έκανε ρεαλιστικά αυτά τα σενάρια.^{18,20} Έτσι, ο εκλεκτικός CRF₁ ανταγωνιστής R121919 (NBI30775) δοκιμάστηκε σε μελέτη φάσης II σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στις δοκιμασίες HAM-D και HAM-A χωρίς κάποια δράση στη βασική λειτουργία του ΥΓΕ άξονα (επίπεδα κορτιζόλης και ACTH) και στην ACTH αντίδραση σε εξωγενώς χορηγούμενο CRF.²¹ Το φάρμακο ήταν γενικά καλά ανεκτό και δεν παρατηρήθηκε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, στο θυρεοειδή, στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, στην προλακτίνη και τη βαζοπρεσίνη, στο βάρος και στη λεπτίνη. Αντίθετα, βρέθηκε βελτίωση των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων ύπνου. Παρότι η ανάπτυξη του φαρμάκου σταμάτησε εξαιτίας ηπατοτοξικότητας, τα αποτελέσματα αυτά ήταν πολύ σημαντικά, γιατί έδειξαν ότι οι αγχολυτικές και οι αντικαταθλιπτικές ιδιότητες των CRF ανταγωνιστών είναι ανεξάρτητες από τη βασική λειτουργία του άξονα και επακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια σειρά «δεύτερης γενιάς ανταγωνιστών» αναπτύχθηκαν στη συνέχεια και οι αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες ελέγχονται σε κλινικές μελέτες φάσης I και II.

Ένα άλλο νευροπεπτιδίο, με σημαντική ρυθμιστική επίδραση στη λειτουργία του ΥΓΕ άξονα, είναι η *βαζοπρεσίνη ή αγγειοπιεσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη*. Το εννεαπεπτιδίο αυτό, που συντίθεται στον υποθάλαμο και εκκρίνεται από την οπίσθια υπόφυση, έχει ως βασική λειτουργία τον έλεγχο του μεταβολισμού των σωματικών υγρών, ασκώντας αντιδιουρητική και υπερτασική δράση, ενώ επίσης συμμετέχει στην απάντηση στο stress, ενισχύοντας τη δράση του CRF στην υπόφυση και στην έκλυση της ACTH. Η έκφρασή της εντοπίζεται και σε πολλά εξωυποθαλαμικά νευρωνικά δίκτυα, κυρίως στην αμυγδαλή και στο ραβδωτό σώμα, όπου φαίνεται να ασκεί δράσεις ενεργοποιώντας υποδοχείς V1a και V1b στον υποθάλαμο και στο μεταιχμιακό σύστημα. Διαταραχές στην έκφραση βαζοπρεσίνης και των υποδοχέων της έχουν περιγραφεί σε μοντέλα κατάθλιψης πειραματόζων και σε ασθενείς με κατάθλιψη.²² Έχει, έτσι, προταθεί ότι η υπερδραστικότητα του ΥΓΕ άξονα στην κατάθλιψη συνδέεται με ενισχυμένο έλεγχο από τη βαζοπρεσίνη και,

άρα ανταγωνισμός της θα έχει αντικαταθλιπτική δράση. Πράγματι, προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η χορήγηση μη πεπτιδικών ανταγωνιστών βασοπρεσίνης μείωσε τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε πειραματόζωα, σε βαθμό συγκρίσιμο με αυτόν των κοινών αντικαταθλιπτικών,^{23,24} ενώ φαίνεται ότι η αμυγδαλή ήταν το κύριο κέντρο-στόχος των ανωτέρω δράσεων.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κατάθλιψη αποτελεί ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα για τη σύγχρονη κοινωνία, με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση στο δυτικό κόσμο. Δεδομένου δε ότι συχνά υποεκτιμάται για διάφορους λόγους, όπως π.χ. επειδή συνυπάρχει με άλλες παθήσεις ή με το γήρας, δεν θα ήταν υπερβολικό να χαρακτηριστεί ως μια από τις νόσους του μέλλοντος. Οι αναστολές επαναπρόσληψης μονοαμινών είναι αυτή τη στιγμή η θεραπεία πρώτης εκλογής, παρά την καθυστέρηση στη βελτίωση των συμπτωμάτων, τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και τα μεγάλα ποσοστά των μη αποκρινόμενων ασθενών. Είναι φανερό ότι επείγει η εισαγωγή αποτελεσματικότερης αγωγής, ελεύθερης ανεπιθύμητων ενεργειών, βασισμένης στη λογική ανάπτυξη φαρμάκων που υποστηρίζεται από συμπεράσματα της βασικής έρευνας για την περιγραφή της βιολογικής βάσης της νόσου. Η σύγχρονη νευροενδοκρινική θεώρηση της κατάθλιψης αποκαλύπτει τον κυρίαρχο ρόλο του ΥΓΕ άξονα και των νευροπεπτιδίων στη διαδικασία ανάπτυξης της νόσου, ενώ φαίνεται να υπάρχουν παράλληλα παθογενετικά μονοπάτια με τις αγχώδεις διαταραχές που θα δικαιολογούσαν κοινές θεραπευτικές στρατηγικές. Τα νευροπεπτιδία και οι υποδοχείς τους αποτελούν ελκυστικούς στόχους μιας νέας φαρμακευτικής θεραπείας, καθότι η κατανομή τους είναι περισσότερο εντοπισμένη από τις βιογενείς αμίνες και έτσι επέμβαση στη λειτουργία τους αναμένεται να έχει λιγότερες φυσιολογικές επιπτώσεις. Προκλινικά δεδομένα και πρώιμες παρατηρήσεις από κλινικές μελέτες φαίνεται να ενθαρρύνουν αυτή την άποψη. Έτσι, καθώς η παραγωγή μη πεπτιδικών μικρομοριακών ενώσεων με υψηλή εξειδίκευση και βιοδιαθεσιμότητα προχωρά ξεπερνώντας αρκετές τεχνικές δυσκολίες, η χρήση τέτοιων φαρμάκων αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ειρήνη Χριστοδούλου, γενική χειρουργό, η συμβολή της οποίας ήταν σημαντική στη σύλληψη και την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

ABSTRACT

The biological basis of depression: Neuropeptides and new therapeutic perspectives

E. CHATZAKI

Laboratory of Pharmacology, Department of Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupoli, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(4):456–462

Depression is a mood disorder with rapidly increasing incidence in the Western world. It has multiple coexisting symptoms deriving from the central nervous system and the periphery. Pharmacological observations have led to the monoamine hypothesis for a biological explanation of depression, according to which diminished neurotransmission of dopamine, serotonin and norepinephrine is the critical pathophysiological factor. All the modern antidepressant drugs, including the selective monoamine reuptake inhibitors, tricyclic compounds and monoaminoxidase inhibitors, aim at elevating the levels of monoamine neurotransmitters in the synapsis. However there are significant drawbacks in their use, such as the marked delay in onset of the therapeutic action, significant adverse effects and a high percentage of non-response. Recent neuroendocrinological data demonstrate a close association of depression with anxiety disorder and point to a crucial involvement of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, which regulates the stress response. Based on these findings, the diathesis-stress model has been proposed, which attempts to correlate the genetic with the environmental input as risk factors for the development of depression. The activation of the HPA axis is under the control of the amygdala and the hippocampus in a push-pull manner, with contributing effects of a plethora of neuropeptides and other regulatory factors. Modulation of these molecular pathways is suggested as an alternative therapeutic strategy for depression, a prospect that is supported by preclinical pharmacological and genetic manipulations of the action of neuropeptides such as corticotropin releasing factor, substance P, galanin, vasopressin and neuropeptide Y. The recent availability of non-peptide micromolecular components with high specificity for neuropeptide receptors and bioavailability through the blood-brain barrier has allowed the planning of clinical trials to study the safety, side effects and antidepressant potential of these molecules. Further studies are expected, to evaluate these new therapeutic perspectives for the treatment of depression.

Key words: Depression, Hypothalamus, Neuropeptide, Neurotransmitter, Stress

Βιβλιογραφία

1. PINEL JPJ. *Biopsychology*. Pearson Education, Boston, 2003
2. BEAR MFCB, PARADISO MA. *Neuroscience, exploring the brain*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2001
3. KANDEL ESJ, JESSELL TM. *Νευροεπιστήμες και συμπεριφορά*. Επιστημονική Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Α. Καραμανλίδης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο, 2005
4. NEMEROFF CB, VALE WW. The neurobiology of depression: Inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(Suppl 7):5–13
5. HOLMES A, HEILIG M, RUPNIAK NM, STECKLERT T, GRIEBEL G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2003, 24:580–588
6. RUPNIAK NM. New insights into the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. *Can J Physiol Pharmacol* 2002, 80:489–494
7. KRAMER MS. Update on substance P (NK-1 receptor) antagonists in clinical trials for depression. *Neuropeptides* 2000, 34:255
8. HEILIG M, WIDERLOV E. Neurobiology and clinical aspects of neuropeptide Y. *Crit Rev Neurobiol* 1995, 9:115–136
9. REDROBE JP, DUMONT Y, FOURNIER A, QUIRION R. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 2002, 26:615–624
10. REDROBE JP, DUMONT Y, QUIRION R. Neuropeptide Y (NPY) and depression: From animal studies to the human condition. *Life Sci* 2002, 71:2921–2937
11. TSCHENETT A, SINGEWALD N, CARLI M, BALDUCCI C, SALCHNER P, VEZZANI A ET AL. Reduced anxiety and improved stress coping ability in mice lacking NPY-Y2 receptors. *Eur J Neurosci* 2003, 18:143–148
12. YOSHITAKE T, YOSHITAKE S, YAMAGUCHI M, OGREN SO, KEHR J. Activation of 5-HT(1A) autoreceptors enhances the inhibitory effect of galanin on hippocampal 5-HT release *in vivo*. *Neuropharmacology* 2003, 44:206–213
13. KASK K, BERTHOLD M, BARTFAIT. Galanin receptors: Involvement in feeding, pain, depression and Alzheimer's disease. *Life Sci* 1997, 60:1523–1533
14. NEMEROFF CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 2002, 36(Suppl 2):6–23
15. CHROUSOS GP, CALABRESE JR, AVGERINOS P, KLING MA, RUBINOW

- D, OLDFIELD EH ET AL. Corticotropin releasing factor: Basic studies and clinical applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985, 9:349–359
16. CHARMANDARI E, TSIGOS C, CHROUSOS G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005, 67:259–284
17. CONTOREGGI C, RICE KC, CHROUSOS G. Non-peptide corticotropin-releasing hormone receptor type 1 antagonists and their applications in psychosomatic disorders. *Neuroendocrinology* 2004, 80:111–123
18. CHATZAKI E, MINAS V, ZOUMAKIS E, MAKRIGIANNAKIS A. CRF receptor antagonists: Utility in research and clinical practice. *Curr Med Chem* 2006, 13:2751–2760
19. HABIB KE, WELD KP, RICE KC, PUSHKAS J, CHAMPOUX M, LISTWAK S ET AL. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:6079–6084
20. HEINRICHS SC, De SOUZA EB, SCHULTEIS G, LAPSANSKY JL, GRIGORIADIS DE. Brain penetrance, receptor occupancy and antistress *in vivo* efficacy of a small molecule corticotropin releasing factor type I receptor selective antagonist. *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:194–202
21. ZOBEL AW, NICKEL T, KUNZEL HE, ACKL N, SONNTAG A, ISING M ET AL. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: The first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000, 34:171–181
22. ZHOU JN, RIEMERSMA RF, UNMEHOPA UA, HOOGENDIJK WJ, VAN HEERIKHUIZE JJ, HOFMAN MA ET AL. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:655–662
23. SALOME N, STEMMELIN J, COHEN C, GRIEBEL G. Differential roles of amygdaloid nuclei in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of the V1b receptor antagonist, SSR149415, in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006, 187:237–244
24. STEMMELIN J, LUKOVIC L, SALOME N, GRIEBEL G. Evidence that the lateral septum is involved in the antidepressant-like effects of the vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:35–42

Corresponding author:

E. Chatzaki, Bldg 5B, University Campus Dragana, GR-681 00 Alexandroupolis, Greece
e-mail: achatzak@med.duth.gr