

Lights off? A melatonerg és szerotonerg szinergizmus neurobiológiai és farmakológiai aspektusai

SÜMEGI ANDRÁS¹, SOMOSKÖVI CSILLA²

¹ Vas Megyei Markusovszky Kórház ZRT, Pszichiátriai Centrum

² Kaposi Mór Oktató Kórház, Pszichiátriai és Addiktológiai Centrum

Az SSRI készítményeket lassan több mint két évtizede széles körben használják a depressziós megbetegedések kezelésére. A nagymértékű alkalmazás ellenére metaanalízisek igazolták, hogy SSRI terápia mellett a betegek csak kb. egynegyede-ötöde ér el teljes remissziót. A kettős hatású szerek ezt az arányt javították, azonban még mindig igen sok betegnek okoznak szenvedést a nem optimális farmakoterápiák miatt fennálló tünetek. A kóros kronobiológiai eltérések fontos szerepet játszhatnak mind a depresszió patofiziológiájában, mind pedig az aktuális tüneti megjelenésben. Gyanítható, hogy a melatoninrendszer zavarai a depresszió manifeszt klinikai tüneteket mutató megjelenése előtt már figyelmeztethetnek a betegség közeledtére. Az eddigi szerektől markánsan eltérő hatásmechanizmusú agomelatin melatonerg-szerotonerg szinergista aktivitása részén új lehetőségeket nyithat a depresszió kezelésében.

Kulcsszavak: depresszió, agomelatin, melatonin, melatoninreceptorok, 5-HT_{2C} receptor

(HOSSZÚ, DE TALÁN SZÜKSÉGES) BEVEZETÉS

A 80-as évek végén és a 90-es évek elején, az SSRI készítmények megjelenése, majd fokozódó térhódítása során a szakmai közvélemény nem kis hányada kezdte osztani azt a nézetet, hogy a depressziós megbetegedések farkamoterápiájának kérdésköre „közel került a végleges megoldáshoz”. A „megoldás” és az abba vetett hit rövidesen a médiát is birtokba vette – és az évekig tartó „hype” azt eredményezte, hogy az SSRI gyógyszerek a minden hangulati és szorongásos panaszra gyógyírt jelentő csodaszer virtuális szelencéjébe kerültek. A „gyors, egyszerű gyógyszeres megoldás” felé irányuló erős társadalmi presszió oda vezetett, hogy az SSRI szereket gyakran akkor is alkalmazták, amikor erre klinikai szempontból érdemi szükség nem volt. A mind szélesebb körű, gyakran indokolatlan SSRI alkalmazás egy idő után viszont egyre több bizonytalanságot szült. Több klinikai vizsgálat, majd metaanalízis igazolta, hogy noha az SSRI szerek mind a mellékhatások, a tolerálhatóság, az életminőség és a farmakoterápiás biztonság szempontjából komoly előnyt jelentenek triciklusos társaikhoz viszonyítva, a hatékonyságuk érdemben nem nőtt. A depressziós betegek jó részénél az SSRI készítményekkel tartós remissziót nem lehetett elérni (Paykel és mtsai, 1995; Tran és mtsai, 2003).

Az időközben a laikus közvéleményben is gyökeret verő, a betegek által alattomosnak megélt mellékhatások kérdésköre (szexuális diszfunkció, testsúlynövekedés) további negatív visszhangot eredményezett. A korábbi „rajongás” lassan, de biztosan a visszajára fordult, s az erősödő, indokolt szakmai kritikai vélemények mellett mind jobban az antipszichiátriai felhangok kezdtek hangosodni. A korábbi erőteljes csodavárás és a későbbi helyzet közti markáns távolság tovább torzította az SSRI-k hatékonyságával kapcsolatos összetett képet. A betegek „elvárása”, valamint a redukált remisszív lehetőségek azt eredményezték, hogy évről-évre visszatérő gyógyszerellenes hisztériával lehet találkozni, nemcsak bizonyos antipszichiátriai lobbik, hanem a betegek és a szakmai közvélemény bizonyos részéről is. A helyzet sajnos azt eredményezte, hogy a depressziós betegek azon 20-25%-a, akiknél az SSRI szerek klinikai szempontból abszolút hatékonynak számítanak, a bizonytalanság miatt kieshetnek a számukra optimális és adekvát farmakoterápiás folyamatból. A kettős hatású (SNRI, DNRI) készítmények megjelenése valamelyest javított a helyzeten, azonban a nagyobb hatékonyság a mellékhatás profil potenciális növekedésének esélyét hozta magával.

Az antidepresszívumok csodaszerként történő értelmezése és alkalmazása tehát rendkívül veszélyes és kétélű fegyver: egyrészt a klinikailag depressziónak

nem minősülő lelki problémák esetén is megjelenhet a „csodapirula” igénye, mely a hamis „gyógyulás”, problémamegoldás igaztalan ígérteit hozhatja, a személy pedig a legkisebb problémára is a medikalizáció iránti igénnyel jelentkezhet. Az így alkalmazott gyógyszeres „kezelés” természetesen nem hoz, nem hozhat tartós és érdemi eredményt (mellékhatást viszont annál többet) – a laikus számára legtöbb esetben a következmény természetesen a „hatástalanság” zűr-zavaros, elbizonytalanító kérdésköre lesz. Mindez társadalmi szinten továbbgyűrűzhet, az eredmény pedig az antidepresszívumokkal szembeni, már fennálló averzió lehet. A prekoncepció következtében a klinikailag súlyos depressziós betegeknél az optimális terápiához jutás esélye jelentősen csökkenhet.

GYÓGYSZER VAGY MÉGSEM? A SOK BÁBA KÖZÖTT ELVÉSZ A BETEG...

A helyzetet tovább bonyolítja a szakmai közvélemény megosztottsága a depressziós megbetegedések kezelésével kapcsolatban. Évtizedek óta találkozhatunk például a vissza-visszatérő beidegződéssel, hogy „endogén” tünetegyüttest kell csak gyógyszerrel kezelni, a „reaktív” vagy „exogén” állapotok nem igényelnek farmakoterápiát. Metaanalízisek jelentek meg arról, hogy az enyhe vagy közepes súlyos depressziós állapotok nem igényelnek érdemi gyógyszeres kezelést, mivel a nem gyógyszeres beavatkozások ebben az esetben stabil remissziót hozhatnak (Fournier és mtsai, 2010) – de ugyanúgy találhatunk a szakirodalomban olyan publikációkat, melyek ennek épp az ellenkezőjét állítják (Lynch és mtsai, 2010). Az eligazodásban a széles körben használt nozológiai rendszerek (DSM, BNO) klasszikus halmazelméleti logikára épített, gyakran végletekig leegyszerűsített, az egyéni sajátosságokat figyelembe nem vevő, a modern neurobiológiai eredményekkel szinte köszönő viszonyban sem álló rendszere sem nyújt érdemi segítséget. A többféle terápiás irányzat és szemléletmód gyakran egymás ellen hat(hat), melynek a rendelőben vizsgálatra váró vagy az osztályra felvételre kerülő individuális beteg ihatja meg a levét, a személyre szabott terápia lehetősége jelentősen csökkenhet. A beteg joggal érezheti úgy, hogy „az egyik gyógyszer sem használ” problémakörének 22-es csapdájába keveredett. A gyakran szubterápiás dózisban alkalmazott antidepresszívumok, a sorozatos gyógyszerelváltások és kombinációk mind a neurobiológiai (pl. preszinaptikus 5-HT_{1A} autoreceptorok fokozódó deszenzitizációja), mind pedig a „terápiahűség” oldalról (következményes adherence romlás) tovább

ronthatják a helyzetet. Az eredménytelenség gyógyszerelhagyáshoz, relapszus(ok)hoz vezethet. Mindez önmagában nemcsak a depresszió, mint önálló betegség súlyosbodásában játszhat nagy szerepet, hanem a komorbid zavarok megjelenésében, krónikussá válásában is.

SZÜKSÉG VAN-E ÚJ TÍPUSÚ KÉSZÍTMÉNYEKRE?

A depressziós megbetegedések sokrétűségéből a hosszmetetszeti képből adódóan viszonylag hamar nyilvánvalóvá válhat, hogy az individuális betegnél a merev terápiás elképzelések csak ronthatják a helyzetet. Beszélhetünk „enyhe” depresszióról, ami lehet, hogy aktuálisan „enyhe” tüneteket mutat – ha viszont a családi halmozódás fennáll, valószínű, hogy a „súlyosság” nem fog megragadni az aktuális keresztmetetszeti képénél észlelt állapotnál, így a gyógyszeres beavatkozás elmaradása súlyosbító tényező lehet. Ugyanennél a betegnél fennállhat az a helyzet is, hogy a választott SSRI készítmény hatékonysága nem megfelelő egy szerotonintranszporter (SERT) polimorfizmus következtében. Vica versa, egy átmeneti, affektív tüneteket mutató helyzetben az első impresszió alapján történő „ész nélküli”, azonnali gyógyszeres beavatkozás a farmakoterápia kizárólagossága felé terelheti a beteget, melynek során a pszichoszociális tényezők feltárása szenved(het) csorbát – a különböző gyógyszerekkel, váltásokkal kapcsolatos kommunikáció hálás téma lehet sok beteg számára a kontrollvizsgálatokon, mivel a nem ritkán kényes, kellemetlen lélektani háttérrel kényelmesen el lehet rejteni „a gyógyszer dobozába” (Montgomery, 2006).

CÉLKERESZTBEN?

A klinikai tapasztalat jól mutatja, hogy az antidepresszívumok „anti” hatása csak igen nehézkesen, darabosan illeszthető farmakológiai, neurobiológiai aktivitásuk keretei közé. Lehetséges, hogy pl. egy szertralinnal történő farmakoterápia sikeres lehet, a neuronhálózati stabilizációban azonban vajmi kevés szerepe van a készítmény SERT blokkoló hatásának, jóval inkább a szertralin kiegészítő, dopaminerg hatása lehet a háttérben. A terápia sikere alapvetően azon múlik tehát, hogy az adott antidepresszívum farmakológiai profilja és a „célszemély” között kialakul-e az a típusú kémiai kommunikáció, amelynek nyelvén mindkét oldal beszélni tud. Ha ez valamilyen mértékben fennáll, még akkor sem lehetünk benne biztosak, hogy a kommunikáció teljes, elképzelhető, hogy csak a nyelvjárássok hasonlóak. Ha a „közös

nyelv” is megvalósul, akkor is felmerül a kérdés, hogy a kezdődő stabilizációs folyamat teljes mértékben, vagy csak részlegesen képes-e a depresszióban kialakult neurobiológiai kaszkád megállítására, esetleges visszafordítására – azaz a remisszió farmakológiai alapjainak lerakására.

A MEGELŐZÉS RÉTEGEI

Senkinek nem újdonság, hogy a depresszióhoz vezető kémiai kaszkádfolyamatok jóval a klinikai tünetek előtt járnak. Ezeknek a folyamatoknak a többféle, laikusok által is gyakran használt analóg kifejezései (stresszbetegség, krónikus fáradtság/kimerültség, alvási nehézségek, „idegesség” stb), vagy a közgondolkodás által legtöbbször csak a „rohanó világ” hatásának titulált állapotok felvetik a kérdést, hogy vajon érdemes-e, célszerű-e még a markáns klinikai tünetek előtt bármilyen típusú farmakoterápiával beavatkozni, megkísérelni, hogy elkerülhessük a manifeszt klinikai epizód, majd pedig a mindinkább önjáróvá váló kronicizálódás felléptét. A kérdés természetesen nemcsak szakmai, hanem morális dilemmákat is felvet. Bizonyosak lehetünk-e benne, hogy az adott „állapotból” tényleg depresszió alakul-e ki a későbbiekben? Vajon az egyéb intervenciós lehetőségek (életmódváltoztatás, nem farmakológiai terápiák stb.) nem alkalmazhatók-e hatékonyabban ebben az esetben? Ez a korábban is gyakran felvetett kérdés mindezedáig azért volt viszonylag nehezen megválaszolható, mert a manapság is leggyakrabban alkalmazott SSRI/SNRI készítmények terápiás célpontjai, a monoamin rendszerek a depresszió patofiziológiai folyamatában nem „kiindulópontok”. Kóros eltéréseik nem igazán a betegség megelőző, lappangó, induló fázisában, hanem jóval később, a manifeszt, ill. a későbbi kronicizálódás folyamán mutathatók ki (de még akkor sem mindig). Nagy a valószínűsége, hogy a meglévő genetikai sérülékenység talaján először másféle, a betegség kialakulásban viszont legalább olyan fontossággal bíró rendszerek azok, amiknek funkciózavarára további utat nyithat a manifeszt klinikai tünetek megjelenése felé (neurotrofin-, citokin-, cirkadián ritmusszabályozó-rendszerek, gliotranszmisszió stb.) (Alesci és mtsai, 2009; Hashimoto és mtsai, 2004; Hallassa és mtsai, 2007; Miller és mtsai, 2009; McClung, 2007). Klinikai oldalról nézve a kérdés alapvetően az, hogy van-e olyan előzetes, ill. köztes neurobiológiai funkcionális „réteg”, aminek diszfunkciója már a korai, lappangó időszakban klinikusi szemmel vizsgálva is viszonylag egyszerűen detektálható, és ez diszfunkció farmakoterápiás eszközökkel befolyásolható. A jelen

terápiás lehetőségek figyelembe vételével a tianeptin, és a melatoninrendszeren aktív agomelatin az a molekula, mely a „köztes rétegen” is aktivitást mutathat.

CIRKADIÁN RITMUSOK ÉS HANGULATZAVAROK

A cirkadián ritmusok és alvás zavarai évtizedek óta jól ismertek a pszichiátriai zavarokban, leggyakrabban affektív megbetegedéseknél észlelhetők. A kutatások szerint a depressziós betegek legalább 80%-a szenved valamilyen kronobiológiai háttérű problémától (Reynolds és Kupler, 1988; Srinivasan és mtsai, 2009). A kronobiológiai zavarokkal kapcsolatban a közelmúltban részletes, mindenre kiterjedő összefoglalókat olvashattunk magyarul is (Bánki, 2006; Kálmán és Kálmán, 2009; Bódizs és mtsai, 2010). Izgalmas kérdés, hogy a kronobiológiai tünetek mögött fennálló központi idegrendszeri eltérések jelentik, jelenthetik-e azt a köztes réteget, mely a depressziós megbetegedések (egyik) kapujaként szolgálhat. A napi munka során gyakran hallhatjuk a depressziós beteg szájából az „Igen, jobban vagyok, de aludni még továbbra sem nagyon tudok...” mondatot. *Ha a depressziót egy egységsugarú körként szimbolizáljuk, elképzelhető, hogy a cirkadián tünetcsoport talán nem más, mint egy nagyobb sugarú kör a depresszió körül? Amennyiben a „külső kör” sugara valamilyen patológiás ok miatt csökken, változatos interakciókat mutathat a „belső körrel” (szezonális depresszió), ha pedig sugara a „belső körnél” is kisebb lesz, akkor a major depresszióban észlelhető kronobiológiai tünetek dominálhatnak.*

A MELATONINRENDSZER ÉS MELATONIN RECEPTOROK

1958-as felfedezése óta (Lerner és mtsai, 1958) a szerotoninből képződő melatonin intenzív kutatások célpontja. Emlősökben számos, kronobiológiailag szabályozott neuroendokrin és reprodukív funkcióért felelős, mind szezonális, mind pedig cirkadián szinten. A melatoninnak fontos szerepet tulajdonítanak a retina és a hipotalamusz dopaminaktivitásának szabályozásában, bizonyos serdülőkori és időskori élettani/kórélettani változásokban, a vérnyomás, a testhőmérséklet és az immunválasz szabályozásában valamint az antioxidációs és neuroprotektív folyamatokban is. Idős korban, kardiovaszkuláris megbetegedéseknél és Alzheimer demencia esetén a melatonintermelés csökkenése figyelhető meg (Pandi-Perumal és mtsai, 2008). Szintéziséért alapvetően a tobozmirigy felelős, a termelés csak fény hiányában történik. A tobozmirigyen kívül a melatonin

más szervekben (retina, csontvelő, emésztőtraktus) is termelődik. Enzimatisz folyamatokon keresztül a melatonin szerotoninból szintetizálódik. Először a szerotoninból egy transzferáz (AANAT) segítségével N-acetilszerotonin képződik, majd a következő lépésben az N-acetilszerotonin egy metiltranszferáz segítségével alakul át melatoninná. A szintézist követően a melatonin gyorsan megjelenik a plazmában és az agy-gerincvelői folyadékban, utóbbiban koncentrációja jóval magasabb. További disztribúciója is igen gyors, nem sokkal később már a legtöbb szövetből kimutatható. A melatonin plazmakoncentrációja az éjszakai órákban a legmagasabb (hajnali 2-4 óra között). Hosszabb éjszakákon (pl. télen) nagyobb mennyiségű melatonin termelődik. Metabolizációja főleg a májban történik a citokróm p450 rendszeren, 6-szulfoksi-melatoninná történő konverzió formájában (Pandi-Premural és mtsai, 2008). A melatonin szintézis megindításáért a hipotalamusz nucleus suprachiasmaticus (SCN) a felelős, mely az agy központi kronobiológiai vezérlője (Klein, 1991). A melatonin kizárólag sötétben termelődik, fény esetén a termelés igen gyorsan, néhány perc alatt leáll. A SCN efferens axonjai több lépcsőben, a mediális előagyi köteg és formatio reticularis közbeiktatásával érik el a tobozmirigyét. Állatkísérletek azt mutatták, hogy noha a SCN lézió esetén a cirkadián ritmusok fő elemei súlyosan sérülnek, azonban a teljes cirkadián ritmus nem tűnik el (bár jóval darabosabbá, kevésbé adaptívva válva), nagy valószínűséggel tehát más központok is szerepet játszhatnak a kronobiológiai és a cirkadián szabályozásban (Fuller és mtsai, 1981; Reppert és mtsai, 1984). A tobozmirigyben történő melatoninintermelődést a preszinaptikus noradrenalin kibocsátás szabályozza. A tobozmirigy béta-adrenerg receptorainak noradrenalin általi aktiválása fokozott cAMP termelődést eredményez, melynek következménye a melatonin termelésének megindulása. Fény hatására a tobozmirigy AANAT enzimének gyors degradációja történik, így a melatonin termelés is megszűnik (Cardinali és Pevet, 1998, Maronde és Stehle, 2007). Egyéb transzmitterek és bizonyos gyógyszerek szintén befolyásolni képesek a melatonin szintézisét, pl. alfa-2-adrenoceptor agonisták, béta-adrenoceptor antagonisták. A napi gyakorlat szempontjából talán a benzodiazepinek a legfontosabbak, mivel ezek a GABA receptorokon keresztül jelentősen és krónikusan képesek csökkenteni a melatonin szintézisét (McIntyre és Burrows, 1998). Benzodiazepint hosszú ideje szedő betegeknél nap mind nap hallhatjuk az alvászavarral kapcsolatos panaszokat. A noradrenalin aktivitás változása szintén potenciális

precipitáló tényezőként jelentkezhet, hiszen a krónikus stressz a glutamaterg aktivitás fokozódásán keresztül a locus coeruleus funkcióját jelentősen ronthatja, ennek eredménye szintén a melatonin termelés tartós csökkenése.

A melatonin a G-protein kapcsolt receptorok családjába tartozó MT_1 és MT_2 receptorokhoz kapcsolódik. A MT_2 receptor melatonin iránti affinitása valamelyest alacsonyabb. A célreceptorok mellett a receptorok mellett a melatonin számos egyéb intracelluláris aktivitása is ismert, kötődik a calmodulinhoz, a calciretulinhoz és a tubulin fehérjéhez, valamint képes az intercelluláris Ca^{2+} aktivitás befolyásolására is. A MT_1 receptorok nemcsak a SCN régiójában találhatóak, hanem a hippocampusban, a kisagyban, a dopaminerg pályarendszerek területén, az emlőben, a retinában, a koszorúerekben és az aortában, a májban, a vesében, az epehólyagban, a bőrben, és az immunrendszer sejtjein is. A MT_2 receptor legnagyobb mennyiségben az agyban található, de kimutatták a tüdőben, a szívizomban és a méhben is, a duodenumban, az immunrendszerben és a zsírszövetben is. Mindkét receptor melatoninkötő kapacitása cirkadián változást mutat, melynek fő szabályozója a fény és a melatonin plazmakoncentrációja. Fény vagy magasabb plazmaszint eredményeképpen a melatonin-binding kapacitás jelentősen csökken. E fő szabályozási rendszer mellett gyanítanak egy melatonin-szinttől és fénytől független folyamatot is, melynek az ösztadiol a főszereplője (Pandi-Premural és mtsai, 2008).

Logikus lenne tehát az elképzelés, hogy a melatonin szintézis fokozása (pl. NRI készítmény alkalmazásával) úgymond fokozott „védőfalat” nyújthatna a depresszió ellen. Mindez klinikai szempontból viszont eredményt nem hozna, az izoláltan a melatonin szint emelésére tett direkt beavatkozás után nem sokkal a melatoninforgalmat szabályozó feedback rendszerek „visszakorrigálják” az állapotot. A melatoninbevitel ugyan valamelyest javíthatja az alvást (Dalton és mtsai, 2000), de klinikai szempontból érdemi antidepresszív hatást nem hoz. Farmakológiai szempontból tehát a melatoninbevitel és a noradrenalg afferensek aktivitásának fokozása helyett célszerűbbnek mutatkozik a melatoninreceptorok stimulációja.

AGOMELATIN

Az agomelatin (N[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]acetamid) a SCN MT_1 és MT_2 receptorain fejt ki erős agonista hatást, míg a 5-HT_{2C} receptorokon antagonistát mutat (Redman és Francis,

1998; Millan és mtsai, 2003; Papp és mtsai, 2003). Más receptorokon az agomelatinnak érdemi hatása nincs. A MT_1 és MT_2 receptorokon kifejtett agonizmus képes fokozatosan helyreállítani a melatonin rendszer hibás működését, azaz a reszinkronizáció során az optimális cirkadián melatonin forgalom és aktivitás stabilizálódhat. Eltérően az SSRI és SNRI készítményektől, az agomelatin nem mutat aktivitást a dorzális raphe magvak preszintaptikus $5-HT_{1A}$ receptorai felé sem, így a többi szer alkalmazása során tapasztalható fokozódó $5-HT_{1A}$ receptor-deszenzitizációs folyamat nem lép fel (Hanoun és mtsai, 2004). Az agomelatin farmakológiai aktivitása során nem hagyható figyelmen kívül az sem, hogy célreceptorai közül a MT_1 és a $5-HT_{2C}$ receptorok sűrűsége és expressziója szintén cirkadián változást mutat (Az eddig ismert $5-HT$ receptorok közül egyedül a $5-HT_{2C}$ az, aminek expressziója a cirkadián ritmus függvényében változik). A SCN területén alkalmazott $5-HT_{2C}$ blokád segítségével kiiktatható a fény melatoninszintézist gátló hatása (Masana és mtsai, 2000; Holmes és mtsai, 1997; Kennaway és mtsai, 2001; San és Arranz, 2008). A kortikális dopaminerg és noradrenerg pályák felé a $5-HT_{2C}$ receptorok aktivitása gátló hatással bír, így a $5-HT_{2C}$ blokád a frontális áréakban emelni képes a dopamin és a noradrenalin mennyiségét (Zupanic és Guillemault, 2006). A három receptoron kifejtett aktivitása révén az agomelatin tulajdonképpen szinergista hatással bír, és ennek többféle pozitív neurobiológiai hozadéka is van.

Agomelatinnal történő tartós kezelés során állatkísérletekben a készítmény szignifikánsan csökkentette a hippocampus területén a depolarizáció kiváltotta glutamát kibocsátást, változatlan GABA aktivitás mellett (Barbiero és mtsai, 2007). Farmakoterápiás szempontból ennek nagy valószínűséggel a stressz okozta fokozott glutamaterg aktivitás redukációjában van szerepe, azaz az agomelatin jó eséllyel képes helyreállítani a depresszió vagy a fokozott/krónikus stressz kiváltotta Glu/GABA arányeltolódást (Mallei és mtsai, 2009).

A szinergista aktivitás egy másik fontos velejáróra a hiperaktív stressztengely stabilizálása. Tartós stressz esetén a glükokortikoid receptorok (GR) aktivitása jelentősen emelkedik, ez pedig a hippocampalis neurogenesis és a hippocampus adaptív működésének az egyik kardinális gátlója. Antidepresszív kezelés esetén a hippocampus plaszticitása stabilizálódhat, ilyenkor a GR expresszió is fokozódik – így a stressztengely működése a normális irányba billenhet vissza. Állatkísérletek során igazolódott, hogy a stressznek kitett transzgenikus (GR elleni antitestet termelő) állatoknál az agomelatin a hippocampus ventrális

régiójában a neuronális pusztulást megállította, majd visszafordította, míg fluoxetin esetén nem volt megfigyelhető változás. Ugyanígy, agomelatin esetén a GR mRNS szintje emelkedni kezdett, a fluoxetinnel történő változattal ellentétben. Míg a plaszticitás változások során mind az agomelatin, mind pedig fluoxetin alkalmazása során megfigyelhető volt a BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) mRNS szintjének emelkedése, addig a glükokortikoid receptorokkal csak az agomelatin mutatott indirekt interakciót, a fluoxetin itt hatástalan volt. A szinergista receptorális aktivitás agomelatin esetében tehát nemcsak a neurotrofin-működés, hanem a glükokortikoid receptorrendszer stabilizálásában is szerepet játszik. Klinikai oldalról vizsgálva a fentiek az azt mondhatjuk, hogy a szinergista hatás révén, a stressztengely kibillent működésének egyensúlyba hozása során az agomelatin „két vasat tart a tűzben” (Duman, 2001, Paizanis és mtsai, 2008).

Az agomelatin hippocampalis neurogenesiset fokozó hatását Banasr és munkacsoportja igazolta először 2006-ban. 3 hetes agomelatin alkalmazást követően a gyrus dentatus ventrális régiójában szignifikánsan fokozódott a sejtproliferáció. A továbbiakban a növekedés már a gyrus dentatus egész területén volt kimutatható (Banasr és mtsai, 2006). A későbbi vizsgálatok során az is kiderült, hogy az agomelatin alkalmazás nemcsak a BDNF és GR irányába mutat affinitást, hanem az Arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) fehérje működésének fokozásában is. Az Arc expressziója igen gyorsan emelkedik neuronális aktiváció esetén, majd nagy mennyiségben kerül a dendritrebe, ahol a szinaptikus módosulások szabályozásában van kiemelkedő szerepe (Calabrese és mtsai, 2007). A BDNF szint optimális változása mellett további vizsgálatok azt is igazolták, hogy agomelatin hatására a sejtproliferációban és a proapoptikus folyamatokban kulcsszerepet játszó Akt-GSK-3 β kaszkád aktivitása is stabilizálódik. Igen érdekes, hogy ugyanezeket a stabilizációs folyamatokat sem a melatonin önmagában, sem pedig önálló, csak $5-HT_{2C}$ antagonizmust mutató molekula nem tudta reprodukálni (Soumier és mtsai, 2009). Mindez tovább erősíti azt a feltételezést, hogy az agomelatin egyedi hatásának hátterében annak melatonerg és szerotonerg szinergizmusa áll.

ÉSZREVÉTELEK A NAPI KLINIKAI GYAKORLAT SZEMPONTJÁBÓL

Bármiféle új típusú, egyedi hatással bíró molekuláról beszélünk is, mindenképpen el kell kerülni a több

évtizedes hibák újraismétlődését – azaz az agomelatint sem szabad a „csodapirula” szelencéjébe tenni. Szintén veszélyes analógiává válhat, ha az agomelatinnal kapcsolatban kizárólag az alvászavarokra koncentrálnunk, és inadekvátan csak „altatóként” kezdjük alkalmazni. Az optimális alvászminőség elérésének stratégiájában *bármiféle* farmakoterápiás beavatkozás csak egy eleme a rendszernek. Vajon hány, alvászproblémával küszködő betegünk tudja, hogy nem célszerű a bekapcsolt tévé előtt elaludni az ágyban? Tartósan benzodiazepint szedő betegek esetén a már eleve redukált melatonin aktivitás és a következményes receptorális változások miatt az érdemi klinikai hatás kialakításához az agomelatinnak is kicsivel hosszabb időre lehet szüksége, erről már betegek is beszámoltak. Szintén nem szabad elfelejteni, hogy a cirkadián/kronobiológiai tünetek stabilizálódása még nem jelenti a depresszió automatikus gyógyulását. A fentebb említett „körök” hipotetikus hasonlatával élve: ahogy a depresszió kialakulásában is két, egymástól eltérő fázist láthatunk – a nagyobb sugarú kör funkciózavarát, ami még nem biztos, hogy markáns tünettannal jár, majd annak szétesését követően a kisebb sugarú kör felszínre kerülését (manifeszt depresszív tünetképzés), a farmakoterápia során a stabilizáció is két hipotetikus lépésben zajlik. Hogy ezek egymáshoz való viszonya, sebessége és határfoka milyen, azt mindig az individuális tünettannal határozza meg.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az agomelatint jó példa arra, hogy egy radikálisan új hatásmechanizmussal (melatonerg és szerotonerg szinergizmus) rendelkező molekula milyen hamar képes „felforgatni” a depresszió kezelésével kapcsolatos attitűdöket és beidegződéseket. A klinikailag „enyhe” fázis ugyanúgy jelentheti az „első védelmi” vonal sérülését, ahol a melatonerg alapú beavatkozás hosszú távon remissziót hozhat. A másik oldalról nézve, a súlyos tüneteket mutató kórképek esetén a szinergista aktivitás és a bizonyítottan javuló neuroplaszticitás adhat esélyt a remisszió elérésére.

Nyilatkozat. Az elvégzett munkáért a szerzők anyagi támogatást kaptak a Servier Hungária Kft-től. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és nem jelent támogatást a márkanevek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése.

Levelező szerző: Sümegei András
e-mail: sumegia@gmail.com

IRODALOM

1. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, Ayala Ar, Licinio J, Gold HK, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW. Major Depression Is Associated with Significant Diurnal Elevations in Plasma Interleukin-6 Levels, a Shift of Its Circadian Rhythm, and Loss of Physiological Complexity in Its Secretion: Clinical Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(5):2522–2530.
2. Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaer E, Daszuta A. Agomelatine, a New Antidepressant, Induces Regional Changes in Hippocampal Neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006;59:1087–1096.
3. Bánki MC. Agomelatine: az első „melatonerg” antidepresszívum. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2006, VIII/3; 105–112.
4. Barbiero VS, Zappettini S, Mocaer E, Gabriel C, Mallei A, Milanese M, Musazzi L, Bonanno G, Racagni G, Popoli M. The novel antidepressant agomelatine reduces release of glutamate and related presynaptic mechanisms in rat hippocampus. *European neuropsychopharmacology*. - ISSN 0924-977X. - 17:Suppl. 4(2007 Oct 04), pp. S365-S365.
5. Bódizs R, Purebl G, Rihmer Z. Hangulat, hangulatingadozások és depresszió: a cirkadián ritmusok szerepe. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2010. XII/1, 277–287.
6. Calabrese F, Pescara F, Racagni G, Mocaer E, Molteni R, Riva MA. Modulation of Arc and BDNF following acute and chronic administration of agomelatine in rats. *European neuropsychopharmacology*. - ISSN 0924-977X. - 17:Suppl. 4(2007), pp. S333-S334.
7. Cardinali DP, Pevet P, 1998. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med. Rev.* 2, 175–190.
8. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:48–52.
9. Duman RS, Nakagawa S, Mahlberg J (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 25: 836–844.
10. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(1):47–53.
11. Fuller CA, Lydic R, Sulzman FM, et al. Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Am J Physiol* 1981;241(5):R385–R391.
12. Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends in Molecular Medicine*, Vol 13, Issue 2, 54–63.
13. Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, Hamona M, Lanfumey L. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT_{1A} receptors in the rat brain. *Neuropharmacology* 47 (2004) 515–526.
14. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45(2), 104–14.
15. Holmes MC, French KL, Seckl JR. Dysregulation of diurnal rhythms of serotonin 5-HT_{2C} and corticosteroid receptor gene expression in the hippocampus with food restriction and glucocorticoids. *J Neurosci* 1997;17:4056–65.
16. Kálmán J, Kálmán S. A depresszió mint kronobiológiai betegség. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2009, XI/2, 69–81.
17. Kennaway DJ, Moyer RW, Voultios A, Varcoe TJ. Serotonin, excitatory amino acids and the photic control of melatonin rhythms and SCN c-FOS in the rat. *Brain Res* 2001;897:36–43.
18. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. New York: Oxford University Press; 1991.

19. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee, TH, Mori N. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958. 80, 2587.
20. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine* (2010), 40, 9–24.
21. Mallei M, Zappettini S, Musazzi L, Mocaer E, Gabriel C, Milanese M, Bonanno G, Popoli M. Agomelatine reduces glutamate release induced by acute stress, possible synergism between melatonin and 5HT_{2C} properties. *European Neuropsychopharmacology – 2009; Vol. 19 Suppl 3, S441-S442.*
22. Maronde E, Stehle JH. The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends Endocrinol. Metab.* 18, 142–149.
23. Masana MI, Benloucif S, Dubocovich ML. Circadian rhythm of MT₁ melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus of the C3H/HeN mouse. *J Pineal Res* 2000;28:185–92.
24. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics* 114 (2007) 222–232.
25. McIntyre IM, Burrows GD, Norman TR. Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans. *Biol Psychiatry* 1988;24(1):108–12.
26. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-Hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;306, 954–964.
27. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732–741.
28. Montgomery SA. Why do we need new and better antidepressants? *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Feb;21 Suppl 1:S1-S10.
29. Paizanis E, Lelievre V, Saurini F, et al. Effects of agomelatine and fluoxetine on hippocampal cell survival, glucocorticoid receptors, and BDNF expression in a model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(Suppl 4):S316.
30. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology* 85 (2008) 335–353.
31. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E, Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003. 28, 694–703.
32. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25, 1171-1180.
33. Redman JR, Francis AJ. Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist S-20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *Journal of Biological Rhythms* 2003. 13, 39–51.
34. Reppert SM, Perlow MJ, Artman HG et al. The circadian rhythm of oxytocin in primate cerebrospinal fluid: effects of destruction of the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res* 1984;307(1-2):384–7.
35. Reynolds CF, Kupler D. Sleep in depression. In: Williams RZ, Karacan I, Moore CA (Eds.), *Sleep disorders, diagnosis and treatment.* ©1988, John Wiley, New York, pp. 147–164.
36. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *European Psychiatry* 23 (2008) 396-402.
37. Soumier A, Lortet S, Masméjean F, Gabriel C, Mocaer E, Millan MJ, Daszuta A. Cellular and molecular mechanisms underlying increased adult hippocampal neurogenesis induced by agomelatine. *Neuropsychopharmacology* 34 (2009), pp. 2390–2403.
38. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Harde-land R, Poeggeler B, Cardinali DP. Pathophysiology of depression: Role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Research* 165 (2009) 201–214.
39. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. Dual Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(1) 78-86.
40. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs* 2006;20(12):981-92.

Lights off? Neurobiological and pharmacological aspects of the melatonergic-serotonergic synergism

SSRI antidepressants have been widely used for treating depressive symptoms for more than two decades. Despite their frequent usage, meta-analyses proved that only 20-25% of the patients had achieved long term remission. The introduction and spreading of dual-acting agents increased remission rate, but many of the patients with depressive symptoms still suffer from the disorder due to partial pharmacotherapeutic efficacy. Chronobiological disturbances might play an important role both in the pathophysiology and in the ongoing symptoms of depression. Pathological alterations in the melatonergic system may act as the first, obscure signs of the onset of depression. Agomelatine, a new antidepressant agent may offer new possibilities in the pharmacotherapy of depression, due to its synergistic melatonergic-serotonergic activity.

Keywords: depression, agomelatine, melatonin, melatonin receptors, 5-HT_{2C} receptor