

PAPER DETAILS

TITLE: Depresyon Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmalarındaki Yeni Gelişmeler

AUTHORS: Gülcan Tanrikulu Kayan, Salim Yalçın İnan, Yusuf Karatas

PAGES: 227-233

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/4160379>



Depresyon Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmalarındaki Yeni Gelişmeler

New Developments in the Mechanisms of Action of Drugs Used in Depression Treatment

Gülcan Tannıkulu Kayan¹ , Salim Yalçın İnan² , Yusuf Karataş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Depression is a long-term emotional condition marked by symptoms such as sadness, hopelessness, loss of interest, and decreased energy. Major depressive disorder is a neuropsychiatric condition that harms millions of people. The causes and risk factors of this mental condition, which is distinguished by its high prevalence, treatment resistance, and risk of relapse, have been widely investigated in both pre- and clinical investigations. Monoamine synthesis, release, transformation and reuptake are the subject of extensive research, as they are hypothesized to play a role in the etiopathogenesis of depression. These researches are mostly concerned with explaining monoamines like norepinephrine, serotonin and dopamine. According to the national and international guidelines, selective serotonin reuptake inhibitors are typically advised as the first-line treatment for major depression. Other selective monoamine reuptake inhibitors, such as serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors are also available. Similarly, drugs including bupropion may contribute to the treatment of depression by offering a different effect profile. However, there are some concerns about the efficacy of these drugs. Although the acute pharmacological effects of current antidepressant drugs are linked to modulation of serotonin and/or norepinephrine transmission in the brain, the cellular and biochemical mechanisms underlying the long-term adaptations required for antidepressant effects have yet to be fully understood. The purpose of this study is to provide information about the pharmacological mechanisms of antidepressants based on current evidence.

Keywords: Antidepressant drugs, depression, pharmacological mechanisms

ÖZET

Depresyon; kişinin duygusal durumunda uzun süreli bir bozukluğa işaret eden, üzüntü, umutsuzluk, ilgi kaybı ve enerji düşüklüğü gibi belirtilerle karakterize olan mental bir sağlık sorunudur. Majör depresif bozukluk, milyonlarca insanı olumsuz olarak etkileyen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Yüksek yaygınlık, tedavi direnci ve tekrarlama riski ile karakterize edilen bu ruhsal bozukluğun nedenleri ve risk faktörleri, hem öncesi hem de klinik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Depresyon etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülen monoaminlerin sentezi, salgılanması, dönüşümü ve geri alımıyla ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalar genellikle norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi monoaminlerle ilgili açıklamalara odaklanmaktadır. Ulusal ve uluslararası kılavuzlar, majör depresyonlu çoğu hastada birinci basamak tedavi olarak genellikle seçici serotonin geri alım inhibitörlerini önermektedir. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri gibi diğer seçici monoamin geri alım inhibitörleri de bulunmaktadır. Bupropion gibi diğer ilaçlar, farklı bir etki profili sunarak depresyon tedavisine katkıda bulunabilir. Ancak bu ilaçların etkinlikleri konusunda bazı belirsizliklerin bulunduğu ifade edilmektedir. Mevcut antidepresan ilaçların akut farmakolojik etkileri, beyindeki serotonin ve/veya norepinefrin iletiminin modülasyonu ile ilişkilendirilse de, antidepresan ilaç tedavilerinin terapötik etkileri için gerekli olan uzun dönem adaptasyonların altında yatan hücresel ve biyokimyasal mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada antidepresan ilaçların farmakolojik mekanizmaları hakkında, güncel çalışmalarla bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Antidepresan ilaçlar, depresyon, farmakolojik mekanizmalar



Giriş

Depresyon; kişinin duygudurumunda uzun süreli bir bozukluğa işaret eden, üzüntü, umutsuzluk, ilgi kaybı ve enerji düşüklüğü gibi belirtilerle karakterize olan mental bir sağlık sorunudur. Beyindeki sinir hücreleri arasındaki iletişim, nörotransmitter adı verilen kimyasallar aracılığıyla sağlanır. Depresyon, serotonerjik sistem başta olmak üzere, norepinefrin ve dopamin gibi birçok nörotransmitter sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olabilir. Antidepresan ilaçlar, bu kimyasalların düzgün çalışmasını sağlamayı amaçlar ve bu dengeyi farklı mekanizmalarla düzeltebilir. Bu tedavi yaklaşımı, depresyonun biyokimyasal kökenli olduğunu düşünen birçok uzman tarafından desteklenmektedir. Tedavi, genellikle psikoterapi, ilaçlar veya bunların bir kombinasyonunu içerir¹.

Major depresif bozukluk, milyonlarca insanı olumsuz etkileyen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Yüksek yaygınlık, tedavi direnci ve tekrarlama riski ile karakterize edilen bu ruhsal bozukluğun nedenleri ve risk faktörleri, hem prelinik hem de klinik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ancak depresyon riskinin altında yatan nöronal mekanizmalar hala netleşmemiştir². Uzun süreli stresin, depresyonda etkili olan beyin bölgelerindeki nöronlar ve glial hücrelerde belirgin sinyal yollarının nöroadaptasyonunu indüklediği düşünülmektedir. Bu adaptif değişiklikler, kalıcı depresif davranışların gelişimine katkıda bulunabilir; fakat kesin moleküler mekanizmalar hala aydınlatılamamıştır³. Antidepresan ilaçların etki mekanizmalarına yönelik önceki çalışmalar genellikle presinaptik kanıtlara dayanmaktadır. Depresyon etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülen monoaminlerin sentezi, salgılanması, dönüşümü ve geri alımıyla ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalar genellikle norepinefrin (NE), serotonin (5HT) ve dopamin (DA) gibi monoaminlerle ilgili açıklamalara odaklanmaktadır⁴.

Antidepresan ilaçların keşfi, trisiklik antidepresan ilaçların ortaya çıkmasıyla hız kazanmıştır. Özellikle amitriptilin gibi trisiklik antidepresan ilaçların, major depresyonun tedavisinde etkili oldukları kanıtlanmıştır¹. Antidepresan ilaçların nörokimyasal ve terapötik etkilerinin başlangıcının farklı zaman dilimlerine sahip olduğu erken dönemde gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar, antidepresan ilacın uygulanmasından birkaç saat sonra monoamin fonksiyonlarının güçlendiğini, ancak klinik iyileşmenin genellikle günler veya haftalar sürdüğünü göstermektedir¹.

Bu nedenle, son dönem çalışmaları, antidepresan ilaçların etkilerini bir latent peryod beklemeden başlamasını sağlayabilecek ilaçlar geliştirme umuduyla, tedavi gecikmesine yol açan nörobiyolojik süreçleri daha doğrudan hedeflemeyi amaçlamaktadır⁴. Ulusal ve uluslararası kılavuzlar, major depresyonlu çoğu hastada birinci basamak tedavi olarak genellikle seçici serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI'lar) önermektedir. Diğer seçici monoamin geri alım inhibitörleri de bulunmaktadır. Bupropion gibi diğer ilaçlar, farklı bir etki profili sunarak depresyon tedavisine katkıda bulunabilir. Mevcut antidepresan ilaçların akut farmakolojik etkileri, beyindeki serotonin ve/veya norepinefrin iletiminin modülasyonu ile ilişkilendirilse de, antidepresan ilaç tedavilerinin terapötik etkileri için gerekli olan uzun dönem adaptasyonların altında yatan hücresel ve biyokimyasal mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır⁵. Bu çalışmada antidepresan ilaçların farmakolojik mekanizmaları hakkında güncel çalışmalarla bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Moleküler Biyolojik Çalışmalar

Antidepresan ilaçların etkilerinin başlamasındaki gecikme ve bazı hastaların ilaçlara yanıtızsızlığı, sadece presinaptik ve postsinaptik hücresel mekanizmalarla açıklanamamaktadır. Araştırmalara göre, depresyon hastalarında monoamin seviyelerinin ve reseptörlerin normal olduğu durumlar da gözlemlenmiştir⁴. Bu durumlarda, postsinaptik reseptörlere sinyal iletimindeki yetersizliğin etkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle ikincil ulak sistemlerde gelişen moleküler düzeydeki sorunlar sonucunda hücresel yanıtındaki eksiklik nedeniyle, yalancı bir monoamin eksikliğinin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir⁴. Monoamin nörotransmitter reseptörlerinin ötesindeki araştırmalar, nöron fonksiyonunu düzenleyen moleküler ve hücresel mekanizmalara odaklanmaktadır. Bu çalışmalar, hücre içi sinyalleme, gen ekspresyonu ve antidepresan ilaçların etkisini belirleyen protein üretimini incelemeyi amaçlar. Nörotransmitter salgılanmasını düzenleyen karmaşık mekanizmalar, presinaptik ve postsinaptik süreçler ile sinaptik yapının artışı gibi nöroplastisiteye katkıda bulunmaktadır. Araştırmalar, bu mekanizmaların kronik stresten etkilendiğini ve antidepresan ilaç tedavilerinin bu etkileri tersine çevirebildiğini göstermektedir⁶. Moleküler

seviyede, kronik stresin neden olduğu değişiklikler arasında glutamat, hücre içi sinyal iletimi, transkripsiyon faktörleri ve gen ekspresyonu (epigenetik modifikasyonlar dahil) bulunmaktadır. Araştırmalar, stresin hücre dışı glutamat seviyelerini artırdığını ve bu artışın nöronlarda olumsuz etkilere yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, nörogenez, nöronal migrasyon ve sağkalım üzerinde önemli bir rol oynayan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üzerindeki çalışmalar da önem kazanmıştır.

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), hücre zarı yüzeylerinde tanımlanan iki sınıf reseptörle etkileşime girebilen nörotrofinler adı verilen peptit ailesinin bir parçasıdır; bunlar, çeşitli nörotrofinlere bağlanan tropomiyosin reseptör kinaz (Trk) A–C ve p75 nörotrofin reseptörü (p75^{NTR})'dir⁷. Genel olarak sinir, bağışıklık ve endokrin sistemlerindeki farklı hücre tipleri tarafından nörotrofinlerin sentezlenmesi ve etkisi için hem otokrin hem de parakrin mekanizmalar kullanılır⁸.

Artan BDNF gen ekspresyonu ve periferik konsantrasyonu ile nöronal plastisite ve nörogenez arasında bir ilişkinin olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, Val66Met gen polimorfizmi taşıyıcılarında BDNF ekspresyonunda azalma ve depresif bireylerde de kan BDNF seviyelerinde düşme gözlemlenmiştir⁹.

Post-mortem incelemelerde depresyonlu bireylerde BDNF sinyalizasyonunun azaldığı bulunmuştur. Kronik stresin etkisiyle rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) yolunun mekanik hedefi olan REDD1'in negatif regülasyonu azalır. REDD1 gen ekspresyonu, depresyon benzeri davranışlara yol açarken, REDD1 knock-out fareler bu etkilere direnç gösterir. Ayrıca, depresyonlu bireylerin post-mortem prefrontal kortekslerinde REDD1'in arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, BDNF sinyal yolundaki bozulmanın stres kaynaklı sinaptik ve davranışsal eksikliklere katkıda bulunduğunu ve stres ile genetik faktörlere maruz kalmanın depresyon riskini nasıl etkileyebileceğine dair bir mekanizmayı ortaya koymaktadır⁴.

SSRI ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin kronik kullanımı prefrontal korteks ve hipokampusta BDNF ve nöronal reseptör tirozin kinaz-2 (TrkB) reseptör ekspresyonunu artırır⁵. Monoamin reseptörlerindeki sinyal iletiminde meydana gelen bir bozukluk, kuvvetle muhtemelen BDNF hedef geninde olabilir. Stres, BDNF genini baskılar ve bu durum hipokampusta nöron kaybına yol açarak tekrarlayan depresyon dönemleri ve tedaviye direnç gelişmesine neden olabilir⁴. Antidepresan ilaçlar tarafından BDNF mRNA düzeylerinde meydana gelen artış, BDNF promotör bölgelerindeki histon deasetilasyonunun azalmasıyla ortaya çıkabilir¹¹.

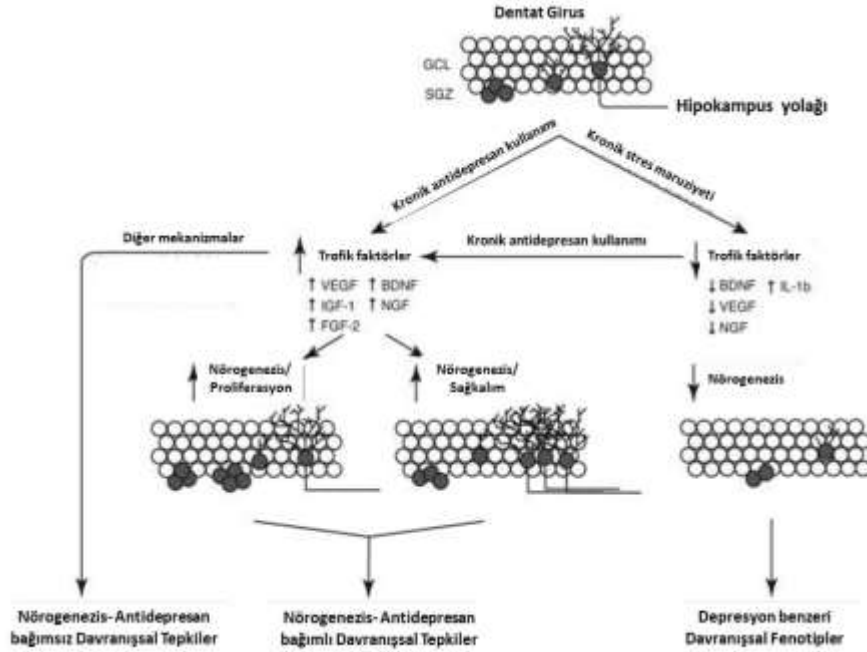
Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, tipik antidepresan ilaçların davranışsal etkilerinin, BDNF geninin silinmesiyle engellendiğini göstermiştir. Ayrıca, fluoksetin kaynaklı sinaptik plastisitenin BDNF'e bağlı olduğu ve BDNF infüzyonlarının bu etkileri oluşturmak için yeterli olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar, birkaç haftalık antidepresan ilaç tedavisinin BDNF ekspresyonunu artırarak sinaptik plastisiteyi güçlendirdiğini göstermektedir. Antidepresan ilaç tedavisi ayrıca cAMP ve Ca²⁺ dahil olmak üzere BDNF ekspresyonunu da artırır⁵. Antidepresan ilaçlar, BDNF ekspresyonunu artırmanın yanı sıra hipokampüste vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) mRNA ve protein seviyelerini de yükseltir. Rekombinant VEGF peptidinin intrakranial infüzyonu, kemirgenlerde antidepresan etki benzeri davranışlar gösterir. Ayrıca, kronik stres hipokampusta VEGF seviyelerini azaltır ve VEGF reseptör inhibitörleri antidepresan ilaç tedavilerinin etkilerini engeller⁵.

Klinik öncesi çalışmalar, BDNF ve/veya VEGF seviyelerinin azalmasının, majör depresif bozukluk (MDD) hastalarında görülen yapısal değişikliklere katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Antidepresan ilaç tedavileri ise bu nörotrofik faktörlerin artışını sağlayarak nöronal atrofiyi ve hücre kaybını engelleyebilir⁵.

Nörotropik/büyüme faktörü ifadesi, nörogenez ve depresif benzeri davranışlar antidepresan ilaçlar ve strese maruz kalma ile farklı şekilde düzenlenir²¹. *(Kronik strese maruz kalma, dentat girusta BDNF, VEGF ve NGF gibi trofik faktörlerin ekspresyonunu azaltır, inflamatuvar sitokin IL-1 β ekspresyonunu artırır ve dentat girusta nörogenez azalır. Buna karşılık, kronik antidepresan ilaç uygulaması, dentat girusta BDNF, VEGF, NGF, IGF-1 ve FGF-2 gibi trofik faktörlerin ekspresyonlarını ve nörogenez artırır. Dahası, kronik antidepresan ilaç uygulaması, stres kaynaklı trofik faktör ekspresyonunu ve nörogenezin aşağı düzenlenme yolağını tersine çevirir veya engeller. Nörotrofik/büyüme faktörleri, yetişkin hipokampal nörogenezin aşamaları üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. Dentat girusta VEGF, IGF-1 ve FGF-2'nin artan ekspresyonu, subgranüler bölgedeki nöral progenitor hücrelerin çoğalma oranlarının artmasıyla sonuçlanır. Ayrıca,*

dentat girusta BDNF ve NGF'nin artan ekspresyonu, yeni doğan nöronların sağkalım ve olgunlaşmasının artmasıyla sonuçlanır. Kronik antidepresan ilaç uygulaması, trofik faktörlerin artan ekspresyonuyla örtüşen nörojeneze bağımlı ve nörojenezden bağımsız davranışsal tepkiler üretir. ADT, antidepresan; BDNF, beyinden türetilen nörotrofik faktör; FGF-2, fibroblast büyüme faktörü 2; GCL, granül hücre tabakası; IGF-1; insülin benzeri büyüme faktörü 1; IL-1 β , interlekin-1 β ; NGF, sinir büyüme faktörü; SGZ, subgranüler bölge; VEGF, vaskül(10)er endotelial büyüme faktör⁽¹⁰⁾.)

Antidepresan ilaçların BDNF ve TrkB sinyalleme üzerindeki etkilerinin, tipik ve hızlı etkili antidepresan ilaçların sırasıyla serotonin ve NMDA tipi glutamat reseptörleri üzerindeki etkisine dolaylı olarak aracılık ettiği kabul edilmektedir. Ancak, son bulgular antidepresan ilaçların BDNF ve nöronal plastisite üzerindeki dolaylı etkisini sorgulamış ve bu ilaçların TrkB'ye doğrudan bağlandığını ortaya koymuştur¹¹.



Şekil 1. Schmidt ve arkadaşlarından değiştirilerek alınmıştır. (Schmidt HD, Banasr M, Duman RS. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. Drug Discov Today Ther Strateg. 2008 Fall;5(3):151-156)

Nöronal Reseptör Tirozin Kinaz (TRKB)

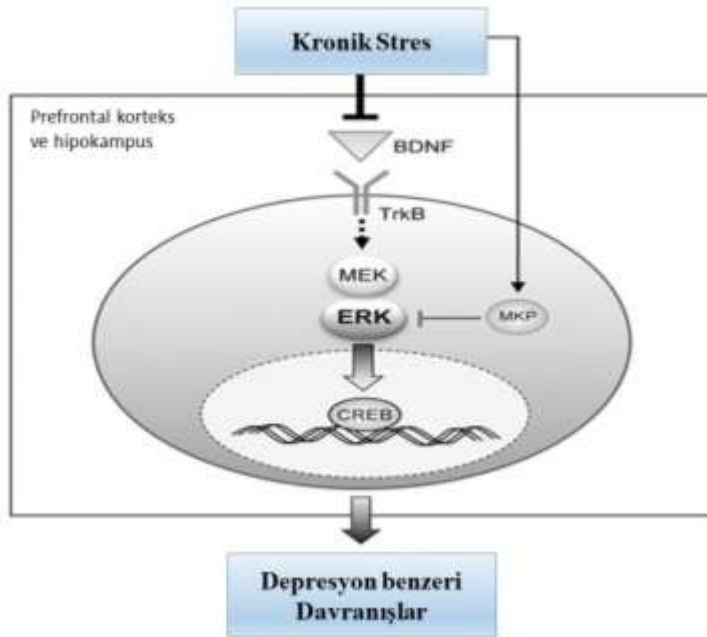
TrkB (nöronal reseptör tirozin kinaz-2, NTRK2), BDNF için reseptördür ve aktiviteye bağlı nöronal plastisitenin kritik bir düzenleyicisidir¹². TrkB transmembran bölgelerinin (TMD) dimeri ve ilaç bağlanması için yeni bir hedefdir¹². Antidepresan ilaçlar ayrıca TrkB aracılığıyla BDNF salgılanmasını ve sinyallemesini stimüle eder¹¹. Artan BDNF senteziyle tutarlı olarak, tipik ve etkisi erken başlayan antidepresan ilaçlar, BDNF salgılanmasını ve TrkB'ye bağlanmayı sağlamak için TrkB otofosforilasyonunu artırır ve TrkB tarafından aktive edilen sinyal yollarını artırır².

TrkB aracılığıyla meydana gelen BDNF sinyalizasyonu, yetişkin beyinde plastisite modülasyonunda ve depresyon tedavisinde önemli bir mekanizmaya katkıda bulunur. BDNF'nin ekspresyonu ve salgılanması, depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili antidepresan ilaç tedavisinin düzenlenebileceği ve bu da TrkB sinyalizasyonunun ve nöronal plastisitenin artmasına yol açabileceğini gösterir¹². Son zamanlarda, kolesterolün BDNF/TrkB sinyalizasyonunda pozitif bir allosterik modülasyon sergilediği gösterilmiştir¹². TrkB sinyalizasyonunun, trisiklik antidepresan ilaçlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) ve latent periyot beklemeden antidepresan etkisi başlayabilen ketamin de dahil olmak üzere esasen tüm antidepresan ilaçların etki mekanizmasında kritik bir rol oynadığı konusunda bir fikir birliği vardır¹². Antidepresan ilaçların TrkB üzerinde direkt etkisinin olmadığı, ancak etkilerinin SSRI'ları ve ketamini sırasıyla serotonin taşıyıcılarına ve glutamat reseptörlerine bağlayarak indirekt olarak yaptığı ve esas olarak

BDNF sentezinin ve salgılanmasının artmasına aracılık ettikleri düşünülmektedir¹². Klinik olarak hızlı etkili antidepresan ilaçların çoğu (örneğin, subanestezik ketamin, nitroz oksit) farmakolojik etkinin son basamağından sonra TrkB sinyalizasyonunu düzenlediği düşünülmektedir¹³. Esasen, antidepresan potansiyeli taşıyan tüm tedaviler, TrkB reseptör sinyalizasyonunu hızla -bir saat içinde- düzenleme yeteneğine sahiptir ve bu etki, tedavilerin ortaya koyduğu nörotrofik ve nöroplastik değişikliklerin merkezinde yer almaktadır¹³. BDNF-TrkB sinyalizasyonunun, nöronların sağkalımı, migrasyonu, nörit büyümesi ve uzun süreli potansiyalizasyonun düzenlenmesinde temel bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Bu sinyal yolunun, klasik ve geleneksel olmayan antidepresan ilaçlara verilen yanıtlarda önemli bir yolak olduğu düşünülmektedir¹⁴. Son çalışmalar, antidepresan ilaçların etki mekanizmalarında TrkB reseptörlerinin rolüne ilişkin görüşü önemli ölçüde değiştirmiştir¹².

Hücre dışı sinyal regüle edici kinaz (ERK Yolağı)

Kronik bir hastalık olan majör depresif bozukluk üzerine yapılan araştırmalar, hastalıkla ilişkili hücrel ve moleküler mekanizmaları aydınlatmada yetersiz kalmıştır. Artan kanıtlar özellikle mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK)'ların hücre dışı sinyal düzenlemeli kinaz (Extracellular Signal-Regulated Kinase) (ERK) alt sınıfı olmak üzere MAPK'ın depresyonun patogeneğinde, semptomatolojisinde ve tedavisinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir¹⁵. ERK'nin majör depresyonda rol oynayan beyin bölgelerindeki postmitotik nöronlarda yoğun olarak bulunduğu düşünülmektedir. Depresyon gelişimi sırasında prefrontal korteks ve hipokampüste ERK fosforilasyonu, ekspresyonu ve işlevinde uzun süreli adaptif değişiklikler meydana gelebileceği belirtilmiştir. ERK'ye ek olarak, ERK bağlantılı BDNF ve cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB) depresyona duyarlıdır, ekspresyonlarında ve işlevlerinde benzer değişiklikler gösterir¹⁵. Aslında, ardışık ve devamlılık gösteren bu olaylar dizisinde BDNF'nin başlangıçta prefrontal korteks ve hipokampaldeki ekspresyonunda ve işlevinde azalma olabilir, ERK ve CREB'de de bir azalmaya yol açabilir. BDNF-ERK-CREB yolu ve diğer yollar aracılığıyla, hücre dışı sinyaller depresyonla ilişkili genleri düzenlemek için nükleusa iletilir ve bu da depresyon benzeri davranışın patogeneğini ve şiddetini transkripsiyonel olarak belirler¹⁹. Ek olarak, BDNF-ERK-CREB kaskadı antidepresan ilaçların bir substratı olduğu ve çeşitli antidepresan ilaçların, depresyonu hafifletmek için BDNF-ERK-CREB yolunu tersine çevirerek etki edeceği söylenmiştir²⁰. Bu nedenle, BDNF-ERK-CREB sistemi depresyon tedavisinde yeni bir farmakolojik mekanizma olarak düşünülebilir¹⁵.



Şekil 2: Wang ve arkadaşlarından değiştirilerek alınmıştır. (Wang JQ, Mao L. ERK Yolu: Moleküler Mekanizmalar ve Depresyon Tedavisi. Moleküler Nörobiyoloji. 2019;56:6197–6205.)

Depresyon benzeri davranışların gelişiminde BDNF-ERK-CREB yolunun rolünü gösteren şematik diyagram¹⁵. *(Depresyon benzeri davranışlara neden olan kronik stres faktörleri, prefrontal korteks ve hipokampus dahil olmak üzere depresyonun patogeneğinde rol oynayan beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunun azalmasına neden olur. Bu, BDNF'nin etkileşime girdiği bir reseptör olan TrkB'ye doğru ERK yolunun düzenlenmesine yol açar. Kronik stres faktörleri aynı zamanda aynı beyin bölgelerinde MKP aktivitesinde artışa neden olur ve bu da ERK yolunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Düzenlenen mekanizmaları ERK yolunun, sitoplazmadan çekirdeğe daha az miktarda aktif ERK taşımasıyla sonuçlanır ve CREB gibi transkripsiyon faktörlerinin hipoaktivasyonuna yol açar. Azalmış CREB aktivitesi, depresyonla ilişkili ayrı bir gen kümesinin ekspresyonunda uzun süreli adaptif değişikliklere neden olur ve transkripsiyonel olarak kalıcı depresyon benzeri davranışa katkıda bulunur¹⁵.)*

Glutamat ve GABAerjik Yolak

Glutamat ve γ -amino bütirik asit (GABA) sistemleri, duygudurum bozuklukları için ilaç geliştirmede önemli hedeflerdir. Antidepresan ilaçların, N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptör fonksiyonunu azalttığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Glutamat aktivitesini azaltan ilaçlar, antimanik etkiler de gösterebilir. Manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalar, depresyonun bazı alt tiplerini kortikal GABA seviyelerindeki düşüşle ilişkili olduğunu göstermektedir. Antidepresan ve duygudurum dengeleyici tedaviler, GABA seviyelerini artırarak bu eksiklikleri iyileştirebilir. Mevcut kanıtlar, glutamaterjik ve GABAerjik modülasyonun, antidepresan ilaçların önemli bir özelliği olabileceğini göstermektedir. Duygudurum bozukluklarının tedavisinde, spesifik glutamat ve GABA reseptör hedeflerine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır¹⁶.

Mevcut veriler, NMDA antagonistlerinin majör depresif bozukluğu olan hastalarda erken dönemde antidepresan etkileri ortaya çıkarabileceğini göstermektedir. Duygudurum dengeleyici ilaçlar, glutamat salgılanmasındaki veya hücre depolarizasyonundaki azalmalar yoluyla antidepresan ve antimanik etkiler sağlayabilir. NMDA reseptör antagonizmasının, tedaviye dirençli hastalarda semptomları azaltma veya daha hızlı etki sağlama potansiyeli önemlidir. Glutamaterjik fonksiyonlardaki azalmalar, etkili bir duygudurum dengelenmesi sağlayarak antidepresan etki gösterebilirler. Bu nedenle, bu ilaçlar bipolar bozukluğu olan hastaların depresyon tedavisinde önemli bir rol oynayabilir¹⁶.

Depresif hastalarda GABA nöronlarının gelişmemesini veya öncelikli olarak ortadan kaldırılmasını destekleyebilecek mekanizmalar net değildir. GABA nöronları beyinden türetilen nörotrofik faktöre yanıt verir ve beyinden türetilen nörotrofik faktördeki stresle ilişkili eksiklikler GABA işlevindeki eksikliklere katkıda bulunabilir. Alternatif olarak, duygusal bozuklukların, doğal bir nörotoksik süreç olan apoptoza karşı koruyucu olabilecek bcl-2 gibi genlerin, azalmış işleviyle ilişkili olabileceği olasılığına ilgi artmaktadır. Bu hipotezin, bazı duygudurum dengeleyici ajanların nöroprotektif etkileriyle örtüştüğü belirtilmektedir. Benzer şekilde, nörojenizde stresle ilişkili azalmalar, bu nöronlarda önemli bir değişime uğraması durumunda beyin, GABA nöronal yapıları tüketebilir¹⁶.

Sonuç

Antidepresan ilaçların etki mekanizmalarının anlaşılması, gelecekte daha etkili ve yan etkileri daha az olan antidepresan ilaçların geliştirilme umudunu artırmaktadır³. Nörotrofik faktörler (BDNF, TrkB, ERK yolu, glutamat, GABA) nöronal sağkalımı ve bunların işlevlerini düzenleyen farmakolojik ajanlar uzun zamandır çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisi için aday ilaç olarak kabul edilmiştir. Ancak nörotrofik faktörlerin veya bunları hedef alan ilaçların klinik uygulamasının zor olduğu da ifade edilmektedir¹².

Yeni ve daha etkili antidepresan ilaçların geliştirilmesinde gelecekte, nörotrofik/büyüme faktörlerinin doğrudan veya dolaylı olarak hedeflenmesini amaçlanabilir. Nörotrofik/büyüme faktörü reseptörlerini veya nörotrofik/büyüme faktörü aracılı sinyallemeye kaskadlarının bileşenlerini düzenleyen farmakoterapiler geliştirmek üzerinde yoğunlaşılabilir¹⁸.

Antidepresan ilaçların yeni farmakolojik yaklaşımları, nöral progenitör hücrelerin çoğalmasını, olgunlaşmamış nöronal granül hücrelerinin hayatta kalmasını ve/veya nörojenizin meydana gelmesi ile etki gösterebileceğini söylemektedirler. Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar, hücrelerin ve trofik ortamlarının iyileştirilmesinde, sağkalımında ve sürdürülmesinde rol oynayan birden fazla nörotrofik/büyüme faktörünü

veya sinyal iletim yolunu aktive etmeyi içerebilir. MDD'nin etiolojisini ve MDD'de görev alan nöronal devrelerdeki nörotrofik/büyüme faktörlerinin rolünü açıklamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır¹⁹.

Nörotrofik/büyüme faktörlerini hedef alan yeni bileşiklerin, mevcut antidepresan ilaçlardan daha etkili olup olmayacağını, daha az yan etki gösterip göstermeyeceğini, MDD'li hastaların daha büyük bir yüzdesinde remisyonu iyileştirip iyileştirmeyeceğini ve terapötik etkisinin daha hızlı başlayıp başlamayacağını belirlemek merak konusudur¹³.

Gelecekteki çalışmalar, BDNF'nin depresif ve anksiyete davranışlarına aracılık etmedeki rolü, antidepresan ilaçlarla ilgili yeni farmakolojik mekanizma olarak faydalanılacağını, dahası, ortaya çıkan kanıtlar, BDNF'nin hipokampus ve hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksenini de dahil olmak üzere beyin stres sisteminde ve nükleus akumbens (NAc) ve ventral tegmental alan (VTA) dahil olmak üzere beyin ödül sisteminde farklı ve belki de zıt rollere sahip olabileceğini göstermektedir¹⁷.

Kaynaklar

1. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:409-18.
2. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci*. 2003;23:349-57.
3. Wang JQ, Derges JD, Bodepudi A, Pokala N, Mao LM. Roles of non-receptor tyrosine kinases in pathogenesis and treatment of depression. *J Integr Neurosci*. 2022;21:25.
4. Özpoyraz, Nurgül & Tamam, Lut & Ozerdem, Aysegül. (2008). Antidepresanların Etki Düzenekleri ve Önemi [Mechanisms of Actions of Antidepressants and their Significance].
5. Casarotto PC, Girysh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. 2021;184:1299-1313.e19.
6. Ilchibaeva T, Tsybko A, Zeug A, Müller FE, Guseva D, Bischoff S et al. Serotonin Receptor 5-HT_{2A} Regulates TrkB Receptor Function in Heteroreceptor Complexes. *Cells*. 2022;11:2384.
7. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:299-309.
8. Vega JA, García-Suárez O, Hannestad J, Pérez-Pérez M, Germanà A. Neurotrophins and the immune system. *J Anat*. 2003;203:1-19.
9. Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci*. 2021;15:626906.
10. Schmidt HD, Banasr M, Duman RS. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2008;5:151-56.
11. Casarotto P, Umemori J, Castrén E. BDNF receptor TrkB as the mediator of the antidepressant drug action. *Front Mol Neurosci*. 2022;2:15:1032224.
12. Enkavi G, Girysh M, Moliner R, Vattulainen I, Castrén E. TrkB transmembrane domain: bridging structural understanding with therapeutic strategy. *Trends Biochem Sci*. 2024;49:445-56.
13. Rantamäki T. TrkB neurotrophin receptor at the core of antidepressant effects, but how? *Cell Tissue Res*. Temmuz 2019;377:115-24.
14. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Turkish J Clin Psy*. 2004;7:17-24.
15. Wang JQ, Mao L. The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. *Mol Neurobiol*. 2019;56:6197-205.
16. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry*. 2002;7:S71-80.
17. Berton O, McClung CA, DiLeone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, vd. Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress. *Science*. 10 Şubat 2006;311:864-8.
18. Gupta VK, You Y, Gupta VB, Klistorner A, Graham SL. TrkB receptor signalling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. *Int J Mol Sci*. 2013;14:10122-42.
19. Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci*. 2021;12:15:626906.
20. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10:1089-93.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yusuf Karataş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Adana, Türkiye
e-mail: ykaratas@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 21.08.2024

Kabul tarihi/Accepted: 13.12.2024