

[PS-03]

Understanding Depression: New Neurobiological and Clinical Perspectives

Feyza Arıcıoğlu

Marmara University, School of Pharmacy, Department of Pharmacology and Psychopharmacology Research Unit, Istanbul - Turkey

E-mail address: feyza.aricioglu@gmail.com

ABSTRACT:**Understanding depression: New neurobiological and clinical perspectives**

Although depression is a common psychiatric disorder in the society, the underlying neurobiology has not been yet fully identified because of its complex and heterogeneous nature. In recent years, plastic changes in neurons, neurotrophic factors and cytokines have been found to be important in depressive disorder pathology and its treatment. Plasticity can be defined as a property allowing neurons, and synapses to change and adapt to certain conditions structurally and functionally. Neurotrophic factors and cytokines have the ability to modulate the plastic change in neurons and therefore the response of the organism. Preclinical and clinical studies demonstrate that neurotrophic factors and cytokines may regulate neuronal plasticity bidirectionally, meaning that they have a critical role in the etiology and treatment of depression. Some studies support the concept that inflammatory mechanisms take part in the pathomechanisms of major depression. Major depression shares similarities with 'sickness behavior', a normal response to inflammatory cytokines. Elevations in proinflammatory cytokines and other inflammation-related proteins in major depression were found in plasma and cerebrospinal fluid. Some patients with severe inflammatory diseases, like rheumatoid arthritis and sepsis, also show anxiety and depression like symptoms, which may explain the contribution of peripheral cytokine activity into the pathophysiology of depressive symptoms. Clinical progress of the disease may also be predicted by the changes in proinflammatory cytokine levels. Antidepressant treatment can lead to a normalization of elevated cytokine levels in major depression. Conventional antidepressants acting through serotonin and/or noradrenaline fail to help about half of depressed patients and even when effective, they have a delayed onset of therapeutic response. New treatment opportunities are needed in the field. Anti-inflammatory drugs have the ability to augment antidepressant effects of well-known antidepressants. Accumulating evidence suggests that the glutamatergic system plays an important role in the neuropathology and treatment of major depressive disorder. Owing to the complexity and the multiple levels of regulatory control maintained over glutamatergic neurotransmission, the system is rich with potential pharmacological targets, including modulation of glutamate release and uptake, targeting metabotropic glutamate receptors or AMPA and NMDA receptors. The dominant cellular antioxidant glutathione, composed of glutamate, cysteine and glycine, is known to potentiate NMDA receptor response to glutamate by acting at redox modulatory sites or by blocking high affinity zinc ion inhibition. N-acetyl-L-cysteine, precursor of glutathione provides an antioxidant approach to depression treatment by activating cysteine-glutamate antiporters, which exchange extracellular cysteine for intracellular glutamate. It has been demonstrated that ketamine rapidly activates the so-called "mammalian target of rapamycin" (mTOR) pathway, one of many such pathways that perform signal transduction in neurons. The findings are supported by the increased expression of neurotrophic factors and mTOR in different brain areas. Acute ketamine treatment also reverses synaptic and neuronal deficits quickly. This new approach may be a revolutionary breakthrough in the treatment of depression and it might lead to novel therapeutic targets for antidepressant drug development.

Key words: Depression, neuroplasticity, neurotrophic factors, cytokines, glutamate, N-methyl-D-aspartate receptor, mTOR

ÖZET:**Depresyonu anlamak: Yeni nörobiyolojik ve klinik perspektifler**

Depresyon toplumda yaygın görülen bir psikiyatrik hastalık olmasına karşın, karmaşık doğası sebebiyle nörobiyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Son yıllarda nöronlardaki plastik değişiklikler, nörotrofik faktörler ve sitokinlerin depresyon patolojisi ve tedavisinde önemli yer tuttuğu bulunmuştur. Plastisite, nöronların ve oluşturdıkları sinapsların değişebilmesi ile belli durumlara yapısal ve fonksiyonel olarak adapte olmasını sağlayan bir özelliktir. Nörotrofik faktörler ve sitokinler ise bu değişime aracılık eden, dolayısıyla değişikliklerin organizmada oluşturacağı yanıtı module eden maddelerdir. Preklinik ve klinik çalışmaların sonuçları söz konusu faktörlerin depresyonun hem etyolojisinde hem de tedavisinde nöronal plastisiteyi çift yönlü olarak düzenlemek suretiyle kritik rol oynadıklarını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda majör depresyonun patolojisinde inflamatuvar mekanizmaların önemli rol oynadığı bulunmuştur. Majör depresyonda, inflamatuvar sitokinlere verilen yanıt olan "hastalık davranışı"na benzer belirtiler görülmektedir. Depresif hastaların plazma ve beyin omurilik sıvılarında proinflamatuvar sitokinler ve inflamasyonla bağlantılı proteinlerin miktarında artış gözlenir. Romatoid artrit ya da sepsis gibi ciddi inflamatuvar hastalığı olan bireylerde de anksiyete ve depresyon benzeri semptomlar gözlenmiştir. Bu durum, periferik sitokin aktivitesinin depresif semptomların patofizyolojisinde rol oynadığını açıklayabilir. Hastalığın prognozu da sitokin değerlerindeki değişimlerle paralellik göstermektedir. Antidepresan tedavi ile sitokin seviyeleri normale çevrilebilmektedir. Serotonin ve/veya noradrenalin üzerinden etki gösteren geleneksel antidepresanlar depresif hastaların yaklaşık yarısında etkisiz kalmakta ve etkin olmaları durumunda da etkilerinin başlaması geç olmaktadır. Bu alanda yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Antiinflamatuvar ilaçlar, sık kullanılan antidepresanlarla birlikte kullanıldığında, onların etkilerini artırmaktadır. Depresyonda görülen inflamatuvar süreç, hastalığın patofizyolojisine immünolojik bir temel de sağlamaktadır ve bu gelişme depresyona karşı açılma ihtimalinin konuşulmasına olanak sağlamaktadır. Glutamaterjik sistemin majör depresif bozukluğun nöropatolojisinde ve tedavisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Çok sayıda düzenleyici kontrol mekanizmasıyla karmaşık bir sistem olan glutamaterjik sistem, ilaçlar için glutamat salıverilmesinin ve geri alınımının modülasyonu, metabotropik glutamat reseptörleri, AMPA ve NMDA reseptörleri gibi birçok farmakolojik hedef sunmaktadır. Glutamat, sistein ile glikinden oluşan ve temel selüler antioksidan olan glutatyon modölatör redoks bölgelerinde etki göstererek ya da yüksek afiniteli çinko iyonu inhibisyonu yaparak NMDA reseptör potansiyelizasyonunu sağlar. Glutatyonun prekürsörü N-asetil-L-sistein ise ekstraselüler sistein ile intraselüler glutamat dengesini sağlayan sistein-glutamat antiportörünü aktive etmek suretiyle etki göstererek depresyon tedavisine yeni bir antioksidan yaklaşım getirmiştir. Araştırmalar ketaminin sinirlerde sinyal iletimini sağlayan birçok yoldan biri olan "rapamisin memelilerdeki hedefi" diye adlandırılan ["mammalian target of rapamycin" (mTOR)] yoluyla hızla aktive ettiğini göstermişlerdir. Akut ketamin tedavisinin beyin bölgelerinde nörotrofik faktör ve mTOR ekspresyonundaki artışla desteklenmesi ve kronik stresle oluşan sinaptik ve nöronal yıkımları büyük hızla geri çevirebilmesi düşünüldüğünde, antidepresan etkinin yeni hipotezler ışığında bilinen tedavi yöntemlerine üstünlüğü ortaya çıkmaktadır. Bu yeni yaklaşım depresyon tedavisinde devrim olarak yorumlanabilir ve antidepresan ilaç geliştirilmesinde yeni terapötik hedeflere yol açabilir.

Anahtar sözcükler: Depresyon, nöroplastisite, nörotrofik faktörler, sitokinler, glutamat, N-metil-D-aspartat reseptörü, mTOR