

Успехи нейробиологии определяют новые мишени для антидепрессантов

Ronald S. Duman

Laboratory of Molecular Psychiatry, Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA (США)

Перевод: Курсаков А.А.

Редактура: Буховец И.И.

Прошло около 50 лет с момента появления антидепрессантов-ингибиторов обратного захвата моноаминов, которые широко назначаются и являются препаратами выбора при лечении депрессивных расстройств. Несмотря на все положительные качества этих средств, они не лишены существенных недостатков, таких как медленное начало действия (недели и месяцы) и низкие показатели эффективности (на первоначальное лечение отвечает приблизительно треть пациентов). В связи с этим существует высокая потребность в более эффективных и быстродействующих средствах с новыми механизмами действия.

Здесь мы обсудим несколько избранных направлений работы над лекарственными препаратами и их мишенями, которые сложились на основании совокупности данных нейробиологических и клинических исследований. Эти направления открывают перспективы создания новых быстродействующих средств, призванных усилить фармакологический арсенал для лечения депрессий.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ: КЕТАМИН И БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

В течение двух десятилетий фармакологические средства, влияющие на глутамат – важнейший возбуждающий нейротрансмиттер головного мозга, находились в разработке для лечения большинства основных психических расстройств и многих неврологических состояний, однако только в последнее время был реализован их потенциал в лечении депрессии.

Во многом эти успехи основаны на исследованиях кетамина, глутаматергического агониста рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), который оказывает быстрый (в течение часов) антидепрессивный эффект при лечении пациентов с резистентной депрессией (1), что стало одним из наиболее значимых открытий в области депрессии с момента появления ингибиторов обратного захвата моноаминов. Эта важная клиническая находка стимулировала последующие исследования нейробиологических механизмов, лежащих в основе действия кетамина, в результате которых был установлен ряд мишеней для новых антидепрессантов, более селективных и имеющих меньшее число побочных эффектов, чем кетамин.

Более всего в этом отношении заслуживают внимания мишени, обнаруженные в системе нейротрансмиттера глутамата (2). Посредством блокады NMDA рецепторов кетамин вызывает быстрое, транзиторное повышение уровня внеклеточного глутамата в префронтальной коре (ПФК); при этом его антидепрессивное действие блокируется в случае предварительного приема антагониста рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) (2,3). Предполагается, что «шквал» глутамата, вызванный кетамином, возникает в результате растормаживания ГАМКергических вставочных нейронов тонической импульсации, приводящего к повышенной глутамат-

ной нейротрансмиссии (4). Повышение глутаматной активности сопровождается повышением численности и функции шипиковых синапсов и быстрой редукции эффектов хронического стресса (3). Более того, кетамин стимулирует мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), сигнальную систему, контролирующую трансляцию синаптических белков. Важно отметить, что синаптогенные и поведенческие эффекты кетамина блокируются введением селективного ингибитора mTOR (3). Предполагается, что эти эффекты лежат в основе антидепрессивного действия кетамина, который блокирует или компенсирует дефицит синаптических связей, вызванный стрессом или депрессией, и восстанавливает таким образом нормальный контроль настроения и эмоций (2).

На основании этих исследований кетамина было установлено несколько мишеней для антидепрессантов в глутаматной системе.

Во-первых, имеются данные о том, что NR2B является релевантным подтипом рецепторов, опосредующим действие кетамина. Фундаментальные научные исследования показывают, что селективный антагонист NR2B-рецепторов Ro 25-6981 также оказывает быстрые поведенческие антидепрессивные эффекты, повышает функцию mTOR и уровень синаптических протеинов в ПФК (3). Существуют также предварительные данные о том, что селективный антагонист NR2B-рецепторов CP-101,606 способен оказывать быстрый антидепрессивный эффект на субъектов с депрессивной симптоматикой, хотя и не так быстро, как кетамин (2).

Во-вторых, вероятной мишенью являются пресинаптические ауторецепторы к глутамату – подтипы метаботропного глутаматного рецептора 2/3 (mGluR2/3), так как их блокада контролирует высвобождение глутамата. Эта гипотеза получила поддержку в исследованиях, демонстрирующих, что антагонисты mGluR2/3 (LY341495 и MGS0039) оказывают быстрое антидепрессивное действие в поведенческих моделях, включая тест принудительного плавания (2). LY341495 также продуцирует быстрый ответ в рамках парадигмы стресс-ангедонии (ангедонии, индуцированной хроническим непредсказуемым стрессом), которая считается одной из лучших моделей депрессии. Она также является одной из наиболее точных для тестирования быстродействующих средств, поскольку типичные антидепрессанты в этой парадигме эффективны только при хроническом (3 недели) употреблении (5). Вероятность того, что эти препараты действуют посредством механизмов, аналогичных кетаминому, подкрепляется данными о том, что лечение антагонистом mGluR2/3 повышает передачу mTOR в ПФК, а антидепрессивные поведенческие эффекты блокируются предварительным приемом селективного ингибитора mTOR.

В-третьих, основываясь на данных о том, что кетамин повышает уровень глутамата и что поведенческие эффекты блокируются антагонистами AMPA-рецептора, можно думать, что средства, потенцирующие рабо-

ту AMPA-рецепторов, также могут иметь антидепрессивный эффект. Об этих препаратах, разработанных для использования в качестве когнитивных стимуляторов, сообщалось, что они эффективны в отношении депрессии в лабораторных моделях (2). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, приводят ли AMPA-потенцирующие средства, а также антагонисты NR2B и mGluR2/3-рецепторов к быстрой индукции синаптических связей у крыс в лабораторных моделях, и чтобы установить их клиническую эффективность у пациентов с депрессией.

ДРУГИЕ МИШЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С КЕТАМИНОМ

Исследования кетамина и других быстродействующих средств позволили выделить дополнительные мишени для разработки лекарственных препаратов.

Одна из них – мозговой нейротрофический фактор (BDNF), играющий важную роль в выживании нейронов во взрослом мозге, а также в процессах нейропластичности и синаптогенных ответах в моделях научения и памяти. Фундаментальные научные исследования демонстрируют, что поведенческие эффекты кетамина блокируются у мышей с мутантным BDNF, включая мышей-носителей человеческого полиморфизма Val66Met, блокирующего выработку BDNF (2). Дальнейшие клинические исследования показали, что депрессивные пациенты-носители метионинового аллеля BDNF имеют значительно более слабый ответ на кетамин. Эти исследования также указывают на то, что агонист BDNF мог бы вызывать быстрое и эффективное антидепрессивное действие, хотя разработка малой молекулы такого агониста BDNF до сих пор не увенчалась успехом.

Другая мишень, установленная в исследованиях кетамина – киназа-3 гликогенсинтетазы (GSK-3). Показано, что антидепрессивные эффекты кетамина не развиваются у мышей с мутацией GSK-3, блокирующей кетамин-индуцированное фосфорилирование и ингибирование этой киназы (2). Это позволяет предположить, что ингибитор GSK-3 может иметь быстрый антидепрессивный эффект в поведенческих моделях, хотя для строгой проверки этой гипотезы в «хронических» моделях необходимы дополнительные исследования. В дополнение, имеются данные о том, что комбинация низких доз кетамина и лития, ингибитора GSK-3, оказывает дополнительный антидепрессивный и синаптогенный эффект; схожие эффекты наблюдаются у селективного ингибитора GSK-3 (6). Эти находки указывают на то, что более низкие и безопасные дозы кетамина в комбинации с литием могли бы использоваться для быстрого и продолжительного лечения депрессии. Также возможно, что литий или другой ингибитор GSK-3 может поддерживать эффекты действия кетамина дольше одной-двух недель – периода, после которого у депрессивных пациентов обычно наступает рецидив.

Имеются данные о том, что скополамин, неселективный антагонист мускариновых рецепторов, также оказывает быстрое антидепрессивное действие на пациентов с депрессией (7). Фундаментальные исследования показывают, что скополамин, кроме того, усиливает передачу mTOR и синаптогенез в ПФК, и что поведенческие эффекты скополамина блокируются либо антагонистом AMPA, либо ингибитором mTOR (8). Эти исследования также демонстрируют, что скополамин повышает уровень внеклеточного глутамата в ПФК. Вместе с результатами исследований кетамина эти данные указывают на общий путь для антидепрессантов быстрого действия. В настоящее время идут исследования, направленные на определение подтипа мускариновых рецепторов (всего их 5), который опосредует эффекты скополамина, что позволит выделить мишень для разработки селективного антагониста с меньшим количеством побочных эффектов, чем скополамин.

ИНФЛАММАСОМЫ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Другой перспективной областью научного интереса является воспаление и блокада провоспалительных цитокинов. Накоплены согласующиеся между собой данные о повышении уровней провоспалительных цитокинов у депрессивных пациентов, включая интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Более того, фундаментальные научные исследования стали проливать свет на воспалительные процессы, которые лежат в основе синтеза и высвобождения этих цитокинов. В этих исследованиях показано, что стресс повышает синтез и высвобождение про-ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в микроглии мозга, а также переход про-ИЛ-1 β в зрелую форму посредством активации каспазы-1 (9). Указанный процесс включает стимуляцию пуриnergического рецептора, P2X7, расположенного в микроглии и макрофагах, что приводит к активации инфламмосомы и про-каспазы-1.

Потенциальная роль провоспалительных цитокинов при депрессии подкрепляется несколькими линиями доказательных данных фундаментальных научных исследований (9). Во-первых, назначение антагониста ИЛ-1 β или нейтрализующего антитела вызывает антидепрессивный эффект в модели стресс-индуцированной ангедонии. Во-вторых, назначение антагониста P2X7-рецептора также приводит к антидепрессивному ответу в модели хронического стресса, а также в других стандартных парадигмах антидепрессантов и тревоги. В-третьих, предварительные исследования показывают, что мыши с мутацией одного из компонентов инфламмосомы (NLRP3) устойчивы к эффектам хронического стресса (9).

Потенциальное влияние этой новой области исследований отмечено еще и данными о том, что инфламмосома и провоспалительные цитокины вовлечены в метаболические (диабет) и сердечно-сосудистые заболевания, имеющие высокие показатели коморбидности с депрессией. Эти находки позволяют предположить, что инфламмосома-провоспалительные цитокины могут представлять собой общее звено для стресса, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, лежащих в основе или вносящих вклад в эти коморбидные заболевания.

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Новые мишени, обнаруженные в результате исследований быстродействующих антидепрессантов и провоспалительных цитокинов, вселяют оптимизм в отношении появления новых, быстрых и более эффективных методов лечения с принципиально новыми механизмами. Вероятно, в будущих исследованиях нейробиологических механизмов, лежащих в основе депрессии и терапевтических эффектов, будут выявлены новые мишени. Большого и стремительного прогресса удалось добиться благодаря использованию новых техник, таких как оптогенетическая стимуляция нейронных цепей и методы тонкого анализа с помощью конектома при расстройствах настроения (10,11).

В совокупности эти исследования предоставляют изысканные подходы к определению специфических субпопуляций нейронов, продуцирующих антидепрессивные эффекты у крыс в лабораторных моделях, а также к изучению расширенных нейронных сетей, участвующих в формировании этих эффектов. В будущем это обеспечит дальнейшее описание характеристик нейротрансмиттерных систем и межклеточных сигнальных путей, регулирующих эти нейроны и сети, и, тем самым, предоставит новые мишени для разработки антидепрессантов, которые смогут корректировать эти нарушенные при депрессии пути.

Библиография

1. Krystal J, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry* 2013;73:1133-41.
2. Duman R, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: novel therapeutic targets. *Science* 2012;338:68-72.
3. Li N, Lee BY, Liu RJ et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959-64.
4. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007;27:11496-500.
5. Dwyer JM, Duman RS. Unpublished data.
6. Liu R-J, Fuchikami M, Dwyer JM et al. GSK-3 inhibition potentiates the synaptogenic and antidepressant-like effects of subthreshold doses of ketamine. *Neuropsychopharmacology* (in press).
7. Drevets W, Furey ML. Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebocontrolled clinical trial. *Biol Psychiatry* 2010;67:432-8.
8. Voleti B, Navarria A, Liu R-J et al. Scopolamine rapidly increases mTORC1 signaling, synaptogenesis, and antidepressant behavioral responses. *Biol Psychiatry* (in press).
9. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun* 2013;31:105-14.
10. Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 2013;493:532-6.
11. Chung K, Wallace J, Kim SY et al. Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature* 2013;497:332-7.

DOI 10.1002/wps.20058