

ROLUL RECEPTORILOR N-METIL-D-ASPARTAT ÎN PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR AFECTIVE

D. Vasile¹, O. Vasiliu², Mihaela Vasile³, Oana Crețu³

¹ medic primar psihiatru, doctor în științe medicale, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” București

² medic specialist psihiatru, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” București

³ medic rezident psihiatru, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” București

Cuvinte cheie

tulburări afective, glutamat,
N-metil-D-aspartat,
terapie antidepresivă

Etiopatogenia tulburărilor afective este încă incomplet cunoscută, ceea ce explică și numărul crescut de cazuri refractare la tratamentele convenționale. Implicarea glutamatului, prin acțiunea sa asupra receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA), în mecanismele genezei tulburărilor afective capătă o susținere din ce în ce mai consistentă prin date experimentale, rezultate atât din studii preclinice efectuate pe modele animale ale depresiei, cât și prin date din studiile farmacoclinice, cu substanțe precum ketamina sau lamotrigina. Noi perspective terapeutice pot fi evidențiate prin analiza datelor ce susțin implicarea glutamatului în patogeneza tulburărilor afective.

Keywords

mood disorders, glutamate,
N-methyl-D-aspartate,
antidepressant therapy

The role of N-Methyl-D-Aspartate receptors in the psychopharmacology of mood disorders

The etiology of mood disorders is not yet completely known and the high rates of conventional treatment resistant cases is consistent with this observation. The involvement of glutamate and NMDA receptors in the pathogenesis of mood disorders is based on consistent, yet not complete, experimental data. The preclinical experiments (behavioural animal models of depression) as well as pharmacological clinical data from trials with ketamine or lamotrigine support the glutamate hypothesis. New therapeutic perspectives could result from data analysis that support the role of glutamate in mood disorders.

Glutamatul ca principal aminoacid excitator

Rolul de neurotransmițător al aminoacizilor endogeni la nivelul sistemului nervos central a început să prezinte interes pentru cercetători încă din 1950, când Curtis și Watkins au observat efectul excitator al l-glutamatului, l-aspartatului, l-cisteinei și l-homocisteinei, precum și efectul inhibitor asupra neurotransmisiei al altor aminoacizi, de ex. acidul γ -aminobutiric, glicina, β -alanina și taurina. Aceeași autori au observat similaritatea structurală a aminoacizilor din grupa neuroexcitatorilor, precum și a celor din grupa neuroinhibitorilor. Pentru

a deosebi aminoacizii cu rol de neurotransmițător de cei care modulează sau reglează excitabilitatea unor neuroni au fost stabilite patru criterii funcționale: (1) concentrația ridicată a aminoacizilor neurotransmițători la nivelul terminațiilor presinaptice; (2) eliberarea acestor substanțe din veziculele presinaptice în timpul depolarizării membranare; (3) prezența unor receptori specifici în membrana postsinaptică; (4) existența unui mecanism de inactivare (înlăturarea moleculelor din fanta sinaptică). Glutamatul, glicina și acidul γ -aminobutiric îndeplinesc toate aceste criterii iar glutamatul este actualmente considerat principalul

neurotransmițător excitator, răspunzând de aproximativ 60% din totalul neuronilor excitatori de la nivelul sistemului nervos central.

Glutamatul este larg răspândit la nivelul sistemului nervos central, existând dovezi ale implicării sale nu doar în neurotransmitere, ci și în plasticitatea neuronală, memorie și alte funcții cognitive superioare. Glutamatul poate induce neurotoxicitate, fiind implicat atât în boli neurodegenerative precum demența Alzheimer, cât și în deficite secundare unor procese psihotice.

Receptorii glutamatergici mediază efectele postsinaptice ale acestui neurotransmițător, iar distribuția diferitelor subtipuri receptorale determină profilul funcțional specific al neuronilor. Receptori pentru glutamat se găsesc și în membrana astrocitelor și oligodendrocitelor, întregind astfel tabloul complexității efectelor acestui aminoacid.

Există patru tipuri de receptori pentru glutamat, atât ionotropici cât și metabotropici. Din prima categorie fac parte receptorii ce au ca agonist selectiv N-metil-D-aspartat (NMDA), acidul α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionic (AMPA) și kainatul (KA). A doua categorie este compusă din 8 membri (mGlu 1-8), care se regăsesc atât la nivel post cât și presinaptic, grupați în 3 categorii (mGlu I, II și III). Acești receptori metabotropici prezintă 7 domenii transmembranare și sunt cuplați cu proteinele G, având rol de activare a fosfolipazei C sau de inhibare a adenilciclazei.

Receptorii NMDA au o structură complexă, cuprinzând un canal ionic format din două subunități obligatorii NMDA R1 (izoformele A-G) și două subunități variabile NMDA R2 (izoformele A-D). Subunitățile NR 3 A și B au un efect inhibitor asupra efectelor receptorale. Fiecare subunitate receptorală are o structură modulară în care fiecare modul reprezintă o unitate funcțională: (1) domeniul extracelular conține două structuri globulare: un domeniu modulator și unul cu rol de legare a neurotransmițătorului: subunitățile NR1 leagă co-agonistul glicină iar NR2 leagă glutamatul; modulul de legare a agonistului se continuă cu (2) domeniul membranar care constă din 3 segmente transmembranare și o buclă implicată în filtrarea potasiului; de asemenea, acest domeniu răspunde de permeabilitatea crescută la calciu; (3) fiecare subunitate are o extensie citoplasmatică, care conține reziduuri ce pot fi modificate de proteinkinaze și proteinfosfataze, precum și părți care interacționează cu numeroase proteine structurale și modulatoare.

Receptorii glutamatergici de tip NMDA sunt

singurii receptori ionotropici care controlează conductanța Ca^{2+} dar și pe cea a Na^+ și K^+ . Atunci când se produce activarea canalului ionic apare un influx de Ca^{2+} și Na^+ dar și un eflux de K^+ . Prezența Mg^{2+} la nivelul sitului canalului ionic din cadrul receptorilor NMDA blochează influxul de Ca^{2+} .

Activarea receptorilor NMDA necesită legarea de glutamat sau aspartat (acesta din urmă nu stimulează receptorii la fel de intens ca glutamatul) și glicină (co-agonist) pentru deschiderea eficientă a canalului ionic. D-serina are și ea rol de co-agonist la nivelul receptorilor NMDA, cu o acțiune chiar mai puternică decât a glicinei, observându-se că înlăturarea serinei poate bloca activitatea receptorilor NMDA în mai multe arii neuronale. Pentru activarea acestor receptori este necesară, evident, depolarizarea membranei neuronale, astfel încât schimbarea pozitivă a potențialului transmembranar va favoriza deschiderea canalului ionic și expulzarea ionilor Mg^{2+} care blochează canalul din exterior. Această proprietate a receptorilor NMDA este esențială pentru învățare și memorie.

Antagoniștii receptorilor NMDA sunt utilizați pentru rolul lor anestezic și uneori sunt folosiți ca droguri datorită proprietăților halucinogene. Cei mai cunoscuți antagoniști ai receptorilor NMDA sunt memantina (utilizată pentru terapia demenței vasculare și Alzheimer), amantadina (terapia bolii Parkinson și a sindroamelor extrapiramidale induse de antipsihotice), ketamina și fenciclidina (anestezice disociative), metadona și tramadolul (opioide sintetice), dextrometorfanul (antitusiv) și etanolul.

Modulatorii receptorilor NMDA sunt: (1) Mg^{2+} , care nu doar blochează canalul ionic al acestui receptor, ci potențează și răspunsurile induse de NMDA la potențiale membranare pozitive, având de asemenea un rol în remiterea simptomelor depressive; (2) Na^+ , K^+ și Ca^{2+} nu doar trec prin canalele NMDA, ci și modulează activitatea acestor receptori; (3) Zn^{2+} blochează curentul prin canalul NMDA în mod non-competitiv și independent de voltaj; (4) poliaminele potențează sau inhibă răspunsurile mediate de glutamat; (5) aminoglicozidele au efecte similare cu poliaminele, ceea ce poate explica efectul lor neurotoxic; (6) activitatea receptorilor NMDA este sensibilă la variațiile de pH, astfel încât H^+ inhibă activarea produsă de glutamat; (7) funcția receptorilor NMDA este reglată de procesele de oxidare și reducere, pe calea sitului modulat prin redox: substanțele cu proprietăți reducătoare cresc puternic activitatea canalului ionic al NMDA, iar oxidanții inversează efectele reducătorilor sau

deprimă efectul fiziologic; în prezent se consideră că receptorii NMDA sunt modulați de agenți redox endogeni cum ar fi glutatationul, acidul lipoic sau piroquinolin- quinona.

Implicarea receptorilor NMDA în patologia afectivă

Etapatogenia tulburărilor afective rămâne și azi, după multe decenii de cercetare intensivă, în mare parte, necunoscută. Ipotezele monoaminergice ale depresiei nu explică în totalitate neurobiologia depresiei și nu constituie argumente suficiente pentru explicarea efectelor medicației antidepressivă. Mai mult, existența numeroaselor cazuri de depresie rezistentă la tratamentul antidepressiv îndreptățește căutarea unor noi ipoteze neurobiologice în patologia afectivă.

În ultimii ani s-au adunat mai multe dovezi științifice în sprijinul implicării sistemului glutamat în patogeneza depresiei. Astfel, au fost observate atât un efect întârziat, cât și rezultate indirecte ale administrării multor antidepressivă pe sistemul glutamatergic. Deși multe antidepressivă au proprietăți de blocare a canalelor ionice ale receptorilor NMDA, afinitățile lor modeste pentru aceste situri de legare nu permit extragerea unei reguli generale în privința covariației efectului antiglutamatergic și a efectului antidepressiv (I.J. Reynolds, R.J. Miller, 1988, J.D. Leander, 1989).

Există și studii (C. Altamura, 1995) care au evaluat nivelele plasmatiche ale aminoacizilor excitatori (glutamat, aspartat) și ale glicinei, taurinei și histidinei la pacienții depresivi, comparativ cu subiecții fără tulburări afective. Tulburarea depresivă majoră s-a asociat cu niveluri mai ridicate ale taurinei, concentrații mai reduse ale glicinei și un raport serină/glicină crescut. Nu au fost înregistrate diferențe în concentrațiile glutaminei, histidinei, serinei sau aspartatului între pacienți și populația de control. Diferențele statistice semnificative au fost înregistrate în privința glicinei, glutamatului și taurinei. Concluzia studiului a fost existența unei corelații între depresie și perturbări ale metabolismului glutamatului, taurinei și a raportului glicină/serină. Alte studii (Maes și colab, 1995) arată o concentrație mai ridicată a serinei la pacienții depresivi față de lotul martor.

Tratamentul cronic cu doze mari de glicină (500mg/kgc) a atenuat creșterea activității post-bulbectomie (un model animal de studiere a depresiei) și a redus schimbarea de activitate ca răspuns la administrarea de PCP la acest model, rezultate similare cu cele instalate în urma administrării

antidepressivelor (L. Redmond, 1996).

Date experimentale recente arată că receptorii NMDA declanșează secreția de serotonină (5-HT) la nivelul nucleului rafeului dorsal la șoarecii de laborator chiar în absența potențialului de acțiune. C.P.J. De Kock și colab. (2004) au evaluat capacitanța neuronală în cursul procesului de secreție a veziculelor presinaptice în rafeul dorsal, ca reacție la depolarizări scurte și potențiale de acțiune. Activări de scurtă durată a receptorilor NMDA, chiar în absența potențialului de acțiune, au condus la modificări ale capacității, ceea ce implică acțiuni directe ale ionilor Ca^{2+} . Aceste activări însoțite de lipsa firing-ului postsinaptic au condus la eliberarea de 5-HT, iar aceasta a crescut frecvența inputurilor GABA-ergice prin intermediul receptorilor 5HT₂, ceea ce subliniază importanța rolului receptorilor NMDA în patologiile cu componentă serotoninergică, cum ar fi depresia și tulburările anxioase.

Paul I.A. și colab. (1994) au arătat că tratamentul cronic cu antidepressivă (imipramină și citalopram) sau terapie electroconvulsivantă (TEC) la șoarecii de laborator conduce la adaptarea receptorilor NMDA, implicând căile glutamatergice în fiziopatologia depresiei. Autorii menționați au monitorizat abilitatea glicinei de a inhiba legarea acidului (3H)-5,7-diclorokinurenin (5,7-DCKA) la nivelul receptorilor glicinici insensibili la stricnină din membranele neocorticale în timpul administrării acute (o zi) sau cronice (14 zile) de antidepressivă sau TEC, observând o reducere a acestei abilități doar în cazul terapiei cronice. Acest efect reductiv nu a apărut în cazul administrării de substanțe non-antidepressivă cum ar fi d-deprenil, clorpromazină, salbutamol, scopolamină, clordiazepoxid. Efectul antidepressivelor de a crește concentrația de glicină (IC₅₀) necesară pentru a inhiba legarea 5,7-DCKA la nivelul receptorilor menționați a prezentat următoarele proprietăți: 1) s-a dezvoltat lent, fiind un fenomen adaptativ; 2) a persistat după oprirea tratamentului; 3) s-a dovedit un bun predictor al efectului antidepressiv comparativ cu down-reglarea receptorilor β -adrenergici sau a rezultatelor la testul de înot forțat ($p < 0.01$ pentru fiecare comparație).

Un alt studiu (G. Nowak și colab., 1993) a urmărit schimbările adaptative ce apar în cursul administrării cronice de imipramină și acid 1-aminociclopropancarboxilic (1-ACPC) la șoarecii de laborator. Antidepressivul triciclic a fost comparat cu un agonist parțial al receptorilor de glicină insensibili la stricnină, care reprezintă

efecte imipramin- like în modelele preclinice ale depresiei. Efectele administrării cronice (14 zile) la nivelul complexului receptorial NMDA au fost: 1) reducerea potențialului glicinei de a inhiba legarea 5,7-DCKA de receptorii menționați, 2) reducerea legării bazale a (3H)MK-801 sau dizolcipinei (un anticonvulsivant) la nivelul situsurilor din cadrul canalului ionic al receptorilor NMDA, reversibilă prin adăugarea de glutamat. Aceste efecte au fost observate în cortexul cerebral, nu și în hipocamp sau corpii striati. Terapia cronică cu 1-ACPC a determinat modificări asemănătoare cu cele rezultate prin administrarea imipraminei la nivelul complexului receptorial NMDA, nu și reducerea legării dizolcipinei. Aceste rezultate indică existența unor schimbări adaptative la nivelul receptorilor NMDA, ca trăsătură comună în terapia cronică cu antidepresive neînrudite structural.

Aceste date menționate mai sus susțin ideea că terapia cronică cu antidepresive produce modificări în interacțiunea glicinei cu receptorii NMDA. Impactul acestor schimbări asupra funcției receptorilor glutamatergici și a patogenezei depresiei este încă necunoscut. Există date care susțin prezența unui mecanism transcripțional pentru acest efect al antidepresivelor, datorită faptului că administrarea repetată a antidepresivelor modifică expresia regională a ARNm care codează multiple subunități ale receptorului NMDA (P.A.Boyer, 1998). Antagoniștii receptorilor glicinici de tip B pot avea funcție antidepresivă dar numai ACPC a fost investigat din acest punct de vedere.

Alte argumente în favoarea implicării receptorilor NMDA în patologia depresivă sunt efectul unor antagoniști ai glutamatului de tipul ketaminei la oameni, precum și eficiența lamotriginei (care inhibă eliberarea glutamatului) în depresia bipolară. Implicarea glutamatului în reglarea neuroplasticității și a rezistenței celulare a fost dovedită în numeroase studii, la fel și reducerea regională a volumului anumitor zone din sistemul nervos central în cursul evoluției cronice a depresiei, ceea ce ar putea sugera o posibilă disfuncție glutamatergică în tulburările afective. Același aspect de reducere a neuroplasticității a fost evidențiat în boala Alzheimer și demența vasculară, iar administrarea memantinei are la bază reducerea stimulării excesive a sistemului glutamat. În scleroza laterală amiotrofică a fost validată administrarea de riluzole, ca agent modulator al acțiunii glutamatului.

Un studiu naturalistic care a implicat administrarea de riluzole la pacienții cu depresie majoră

rezistentă la tratament (C.A. Zarate și colab., 2003) a concluzionat că acest agent modulator al activității glutamatergice poate fi eficient în cazuri selectate de depresie severă. Acest studiu a fost realizat pe 26 subiecți care prezentau inițial un scor pe scala Montgomery- Asberg de evaluare a depresiei (MADRS) de minim 20. Ei au primit monoterapie cu riluzole în doze de 100-200mg pe zi, timp de 6 săptămâni. Rezultatele au fost următoarele: 19 pacienți cu depresie rezistentă care au primit o doză medie de riluzole de 169mg/zi au prezentat ameliorări substanțiale după primele 3 săptămâni. Riluzole a fost implicat în modularea activității glutamatului datorită: (1) inhibiției canalelor de Na⁺ dependente de voltaj, ceea ce reduce eliberarea de glutamat și (2) efecte indirecte pe receptorii pentru kainate/acid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionic (AMPA). Studii recente au arătat că administrarea de riluzole pe culturi neuronale poate avea efect neurotrofic datorită stimulării sintezei factorului cerebral neurotrofic (BDNF), iar antidepresivele au un efect similar, dovedit la nivelul hipocampului șoarecilor de laborator. Mai mult, administrarea de BDNF la nivel intrahipocampic, în studiile pe șoareci de laborator, produce efect antidepresiv, în cadrul modelelor comportamentale preclinice ale depresiei.

Lamotrigina a potențat efectele de creștere a dispoziției ale ketaminei (A. Anand și colab., 2000), sugerând că dispoziția euforică poate fi asociată cu o reducere a transmisiei aminoacizilor excitatori. Un studiu (R.M. Berman, 2000) dublu-orb, controlat vs. placebo, a evaluat efectele administrării de ketamină în perfuzie (0.5mg/kgc) vs. soluție salină la 7 pacienți cu depresie majoră. După 72 ore pacienții tratați cu ketamină au înregistrat scăderi ale scorului pe scala de evaluare a depresiei Hamilton (HAMD) cu 14+/- SD 10 puncte vs. 0+/-12 puncte la placebo. Un alt studiu (J.R. Calabrese, 1999) prospectiv, deschis, a evaluat spectrul de acțiune al lamotriginei în tulburarea bipolară refractară la tratament, la un lot de 75 pacienți pe o durată de 48 săptămâni. Lamotrigina s-a dovedit eficientă în reducerea simptomelor afective la pacienții cu episoade depresive (ce țin fie de o tulburare bipolară de tip I sau II), hipomaniacale, maniacale și mixte refractare la terapie. Amplitudinea efectului lamotriginei în episoadele depresive a fost semnificativă, existând o scădere cu 42% a scorurilor pe HAMD față de valorile inițiale, iar în episoadele expansive și mixte scorurile au scăzut cu 74% față de valorile de start pe scala de evaluare a maniei (MRS). Răspunsuri

moderate și marcate au fost observate în 68% din pacienții cu depresie și 84% din cei care prezentau stări maniacale, hipomaniacale și mixte.

Concluzii

La concentrații normale, glutamatul este esențial pentru funcțiile cognitive superioare (învățare, memorie), neuroplasticitate și rezistența neuronală, fiind principalul neurotransmițător excitator de la nivelul sistemului nervos central. Receptorii NMDA pentru glutamat prezintă o largă răspândire și au fost implicați prin cercetări experimentale, atât la nivel preclinic, cât și prin studii clinice, în patogeneza tulburărilor afective, anxioase, a schizofreniei și a demențelor. Dovezile experimentale contribuie la formularea unei ipoteze glutamatergice a depresiei, iar administrarea unor substanțe care să blocheze receptorii NMDA ar putea preveni distrugerile celulare secundare unei hiperactivități glutamatergice, ar putea potența efectul unor antidepresive și ar putea crește procentul de remisiuni prin abordarea depresiilor rezistente la terapiile convenționale.

Bibliografie selectivă

1. **Reynolds IJ, Miller RJ.** Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptor: similarities to the action of zinc. *British Journal of Pharmacology*, 1988; 95: 95–102.
2. **Leander JD.** Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartic acid-induced lethality in mice. *Br J Pharmacol*, 1989; 96: 256–8.
3. **Anand A, Charney DS, Oren DA și colab.** Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 57:270-276.
4. **Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY.** Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5 Suppl:71-5.
5. **Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA și colab.** Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000; 47(4):351-4.
6. **Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL.** Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1999; 156:1019-1023.
7. **D'Souza DC, Krystal JH.** Glutamatergic function in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders. *Primary Psych*, 2006; 13(10):36-37.
8. **Marek GJ, Wright R A, Schoepp DD.** Physiological antagonism between 5-hydroxy-tryptamine_{2A} and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000; 292, 76–87.