

Vissza a depresszióból

A depresszióban szenvedők száma évről évre növekszik hazánkban is. Érdemes ezért bemutatni azokat a kutatási eredményeket, amelyek segítségével jobban megismerhetjük e betegség kialakulásának okait, és amelyek segíthetik a depresszióban szenvedők gyógyulását, vagy javíthatják életminőségüket.

Az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont tudományos munkatársa, *Hajszán Tibor*, a Biofizikai Intézetben belül működő Depresszió Neurobiológiai Laboratórium vezetője és munkatársai is e betegség biológiai hátterének mind jobb megismerésén munkálkodnak. Kutatásait „A hippocampus tüskeszínapsziszainak átrendeződése depresszióban” című OTKA-projekt támogatja.

– *Mi köze a depresszióknak a hippocampushoz? Hogyan működnek a szinapszisok ezen a jellegzetesen csikóhal alakú agyterületen, és mi működésük lényege?*

– A hippocampus az agy limbikus rendszerének része, amely többek között a prefrontális cortex-szel együtt a tanulásért és az érzelmi életért is felelős. A szinapszisok az idegsejtek közötti kapcsolatok, melyek az információt elektromos és kémiai ingerület formájában továbbítják az egyik idegsejtől a másikig. Nyilvánvaló, hogy mivel az információátadás helyei, nagyon fontosak az agy és az idegsejtek működésében. Ha csökken a számuk, akkor az agyon belül az információáramlás is zavart szenved. Ezért tartottuk izgalmasnak az egyesült államokbeli Yale Egyetemen elvégzett első kísérleteink felfedezéseit, miszerint egy antidepresszáns gyógyszer – generikus neve fluoxetin – megemeli a szinapszisok számát az említett agyterületeken. A gyógyszer-család működésére az ötvenes években alkották meg a monoamin-hipotézist, ami szerint a depressziót a monoaminok szintjének csökkenése okozza az agyban, míg az antidepresszánsok, így a fluoxetin is megemelik azt. A gyógyszer-családdal azonban gondok vannak.

– *Mi a probléma velük kapcsolatban?*

– Az úgynevezett gyógyszer-tani hatás, amikor az agyban megemelkedik a monoaminszint, már a gyógyszer bevétele után néhány órával bekövetkezik. Ugyanakkor a terápiás hatás ilyenkor még nincsen sehol: a depressziós beteg még nem érzi jól magát. Folyamatosan, 4–6 héten keresztül kell szednie a szert ahhoz, hogy pozitív ha-

tás jelentkezzen, azaz depressziós tünetei mérséklődjenek és elmúljanak. Tehát a farmakológiai és a terápiás hatás között nincs összhang. Ez a többhetes késlekedés a legkomolyabb probléma az antidepresszáns hatás kialakulásában. A másik a rezisztens, a gyógyszernek „ellenálló” betegek hihetetlenül magas száma. Jelen pillanatban, ha egy beteg antidepresszáns gyógyszert kezd szedni, nagyobb a valószínűsége annak, hogy a szer nem fog használni, mint annak, hogy igen. Mindezek miatt ma, amikor a



Hajszán Tibor, a Depresszió Neurobiológiai Laboratórium vezetője

depresszió kutatása világszerte felpörgőben van, az antidepresszánsok gyógyszer-tani hatását, tehát a monoamin-hipotézist félre tesszük, és a terápiás hatással összefüggő, alternatív megoldásokat keressük.

– *Ide kapcsolódik a felfedezésük is...*

– Ami magyarázza a depressziót és az antidepresszánsok hatását is. Az általunk vizsgált szinaptikus mechanizmust alapul véve alakítottuk ki az évek során további vizsgálatokkal a depresszióról új elképzelésünket. Ezt szinaptogenikus hipotézisnek nevezzük, s lényege, hogy a depressziós tünetek jelentkezésével párhuzamosan csökken a szinapszisok száma a limbikus agyterületeken: a hippocampusban és a prefrontális cortexben. Gyógyításkor pedig az a cél, hogy az elveszett szinapsziso-

kat regeneráljuk, a folyamat ugyanis visszafordítható. Ha a szinapszisok pusztulása visszafordíthatatlanná válik, az már demencia. Talán nem véletlen, hogy a depresszió igen komoly rizikófaktora a különböző demenciáknak, mint például az Alzheimer-kórnak. A depresszió többszörösére növeli annak lehetőségét, hogy egy későbbi életszakaszban valamilyen demencia kifejlődjön. Néhány hónapja publikált legkomolyabb eredményünk az, hogy a szinaptogenikus hipotézist emberekben is sikerült vizsgálnunk. Öngyilkosság miatt elhunyt depressziós betegek prefrontális agykérgéből származó mintákat vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a szinapszisok mintegy 40 százaléka visszafejlődött.

– *Hogyan történik a depresszió elleni „villámháború”?*

– Először is szemléletváltással. A korábbi ismeretek alapján kifejlesztett antidepresszánsok mind késleltetett hatásúak. Ha a depresszió tüneteit olyan gyorsan akarjuk mérsékelni, mint ahogyan egy fájdalomcsillapító elmulasztja a fejfájást, ahhoz új hatásmechanizmusra van szükség. Pontosan ez a szinaptogenikus hipotézis egyik legnagyobb vívmánya. A szinapszisok újránövekedése, átrendeződése ugyanis nagyon gyors lefolyású lehet, ha megfelelő gyógyszer adunk hozzá. Állatkísérleteinkben és kísérleti gyógyszereinkkel már 30 perc alatt is képesek vagyunk akár duplájára növelni a szinapszisok számát, és ez együtt jár a depresszív tünetek mérséklésével! Ezeket a kísérleti gyógyszereket eleve úgy „fedezzük fel”, hogy kimondottan olyan szereket tesztelünk, amelyekről ismert vagy sejtethető, hogy képesek a szinapszisokat gyors növekedésre serkenteni. Számos ilyen vegyület létezik, viszont érdekes módon legtöbbjük stressz következtében elveszíti a hatását. A mi gyógyszerünk szerencsére kivétel: stresszhatás alatt is megőrzi szinapszisserkentő és antidepresszáns aktivitását. S hogy meddig tart a pozitív hatás? Ezt az éppen most folyamatban lévő vizsgálataink hivatottak eldönteni. Az első kísérletek azt mutatják, hogy a gyógyszer beadása után négy órával még tapasztalható hatás, de várakozásaink szerint ennél sokkal hosszabb lesz a hatástartam.

– *Mikor lesz a kutatási eredményekből gyógyszer?*

– A gyógyszerfejlesztés hosszú és rögzös útját végig kell járnunk. Az úgynevezett „felfedező szakasz” nagyjából lezárult:

gyógyszermolekulánk kedvező hatását állatmodellekben bizonyítottuk és az új hatásmechanizmus tudományos alapjait emberben igazoltuk. A következő, úgynevezett preklinikai fázisban még mindig állatokon folynak majd a kísérletek: meg kell állapítani, hogy a gyógyszerjelöltnek van-e mérgező mellékhatása; nem addiktív-e, tehát nem alakul-e ki használata során hozzászokás; vagy nem okoz-e fejlődési rendellenességet. Azt is nagyon pontosan meg kell határozni, hogy milyen a gyógyszer kémiai stabilitása és milyen a metabolizmusa: mi történik vele a szervezetben, hogyan bomlik le, hogyan ürül ki, például a májon vagy a vesén keresztül, és így tovább. Mindez sok kísérletet igényel és drága, de ezen az úton végig kell mennünk, mielőtt a gyógyszert embereken is kipróbálhatjuk.

– *Ezek az eredmények nagyon biztatóak. Hogyan reagált erre a szakma?*

– A szinaptogenikus hipotézist igen pozitívan fogadta a szakma: eredményeinket a legrangosabb tudományos folyóiratokban tudjuk közölni. Talán hozzájárulhatunk ahhoz, hogy a depresszió kutatása és jövőbeli kezelése új alapokra helyeződjék. Viszont a fejlesztés alatt álló gyógyszermolekuláinkkal kapcsolatos részletes eredmények egyelőre nem publikusak. A molekulának is csak a fantázianévét árulhatom el: Alstriol. Egyébként már nemcsak az eredeti molekulával dolgozunk, folyamatosan igyekszünk azt jobbra, hatékonyabbá, biztonságosabbá tenni. Természetesen a munka egészét a mi laboratóriumunk nem tudja egyedül elvégezni. Neurobiológiai laboratóriumként csak a biológiai vizsgálatokat végezzük, az állatmodellezést, a szinapsziszok számolását, a hatásmechanizmus kutatását. A molekulák fejlesztése és előállítása, valamint a későbbi preklinikai és klinikai vizsgálatok is kollaborációban történnek, magyar vegyipari és biotechnológiai cégekkel karöltve.

– *Amint említette, a depresszió kutatása világszerte gőzerővel folyik. Vannak hasonló eredmények más szerekkel?*

– Szakmai körökben a legismertebb a ketamin. Ez egy gyakran használt, rövid hatású altató, amit akkor vetnek be, ha egyszerű, de igen fájdalmas beavatkozást kell elvégezni, ami más érzéstelenítési módszerrel nem megoldható. Érdekes módon, ha kisebb dózisban adják, akkor nem alszik el tőle az ember, viszont gyors antidepresszáns hatást produkál. Sajnos számos hátrányról kell beszélni a ketamin esetében, amelyek miatt ez a szer nem lehet a jövő útja. Például, mert utcai drog a hozzá hasonló még jó néhány szerrel együtt, így erős az addiktív hatása; s tudni kell, hogy hosszú időn át használva szkizofrénszerű tüneteket okozhat. Ma a ketamint a szakma leginkább arra használja, hogy rajta keresztül pró-

bálgják megfejteni a gyors antidepresszáns válasz mechanizmusait. Az így feltárt mechanizmusokat „megcélozva” lehet aztán később jobb gyógyszereket fejleszteni. Magam is részt vettem a ketaminnal kapcsolatos munkában még az Egyesült Államokban dolgozva, s igazoltuk a ketamin esetében is, hogy a szinapsziszok újranövesztésével fejt ki gyors antidepresszáns hatását.



A kísérleti patkányok jól reagálnak a szerre (Bellanyi Tímea felvételei)

– *Mennyire ismertek a gyors antidepresszáns hatás mechanizmusai?*

– Az általunk fejlesztett gyógyszer esetében, azon kívül, hogy újranöveszti a szinapsziszokat, jelenleg még nem ismert a részletes hatásmechanizmus. Ez a következő néhány év kutatásainak feladata lesz. Bízom benne, hogy a ketaminhoz hasonlóan kiterjedt vizsgálatok indulnak majd az Alstriol kapcsán is, amint eredményeink napvilágot látnak. A ketamin esetében már ismertté vált néhány molekuláris mechanizmus, amelyek viszont inkább kiterjesztik, mintsem megmagyarázzák a szinapsziszokra kifejtett hatást. Ami világosan látszik, hogy a ketamin hatására az idegsejtek szinte azonnal elkezdnek bizonyos fehérjéket előállítani, amelyek később a szinapsziszok működésében játszanak majd fontos szerepet. Viszont az alkotóelemek nagyobb száma nem magyarázza az új szinapsziszok képződését, ugyanúgy, ahogy több téglából önmagában még nem lesz több ház. A folyamat lényegét jelenleg nem értjük, így kell még várunk néhány évet, míg kérdéseinkre választ kaphatunk.

– *Tehát az Önök által kifejlesztett szernek, a ketaminnal ellentétben, nincs mellékhatása.*

– Legalábbis eddig nem találtunk ilyet. Többek között ezért fűzünk hozzá nagy reményeket. Ma óriási igény lenne gyors

hatású, hatékony és mellékhatás mentes antidepresszánsokra. Bizonyos ma használatos antidepresszívumok a terápia kezdetén nemhogy javítanak, de átmenetileg még ronthatnak is a beteg állapotán, sőt az ilyenkor elkövetett öngyilkosságokhoz is határozottan hozzájárulnak. Mint említettem, a gyógyító hatás csak hetek múlva jelentkezik, miután az esetleges negatív ha-

tásokon szerencsésen átesett a beteg, és akkor sem jön létre a nagyarányú rezisztencia miatt. Ilyen tehát a depresszió klinikai helyzete, nem csoda, hogy több mint 300 millió ember szenved ettől a betegségtől szerte a világban. A munkaképtelenséget okozó betegségek közül a depresszió a második leggyakoribb, s bizonyos kutatások szerint tíztizenöt év múlva ez lehet az első. És gyógyítása rengeteg pénzbe kerül.

– *Kiket fenyeget leginkább a depresszió? Kiből lehet depressziós?*

– Bárkiből, ha megfelelő intenzitású stresszhatás éri, ugyanis a depresszió leggyakoribb kiváltó oka a stressz. Még akinek „fát lehet hasogatni a hátán”, az is áldozatul eshet, de nyilván ebben az esetben nagyon erős stresszhatás szükséges. Viszont, ha valaki olyan géneket örököl a szüleitől, hogy kisebb a stressztűrő képessége, az akár egész élete során szenvedhet a depressziótól. Rajtuk, s minden depressziós betegen próbálunk segíteni a fejlesztés alatt álló gyógyszerünkkel.

Az interjút készítette: FARKAS CSABA

Az ismertetett kutatást a KTIA-OTKA Mobility MB-08C OTKA81190 számú projektje támogatja.