

SEROTONERGNÍ ÚČINKY ANTIDEPRESIV

souborný článek

Zdeněk Fišar
Jiří Raboch

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

doc. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 02 Praha 2
e-mail: zfishar@lf1.cuni.cz

Práce byla podpořena
výzkumným záměrem MŠMT ČR
(MSM0021620849)

SOUHRN

Fišar Z, Raboch J. Serotonergní účinky antidepresiv

Jsou uvedeny některé poznatky o úloze a funkci serotoninových receptorů a poté jsou shrnuty poznatky o mechanismech účinků antidepresiv ovlivňujících primárně serotonergní systém, především antidepresiv zařazovaných do skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu i noradrenalinu (SNRI). Na základě těchto poznatků lze na receptorové a postreceptorové úrovni vysvětlit účinky serotoninových antagonistů a inhibitorů zpětného vychytávání (SARI), což je ukázáno na příkladu multifunkčního léku trazodonu. Zpožděný nástup terapeutických účinků antidepresiv je zřejmě dán mechanismem jejich působení, nikoli samotným onemocněním. Objev nových, rychleji působících antidepresiv proto vyžaduje další výzkum biologických charakteristik deprese a její léčby.

Klíčová slova: antidepresivum, serotoninový přenašeč, serotoninový receptor, trazodon.

SUMMARY

Fišar Z, Raboch J. Serotonergic effects of antidepressants

Selected findings are noticed about the role and function of serotonin receptors followed by disclosure of mechanisms of action of antidepressants affecting primary serotonergic system; specifically, by antidepressants classified as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). Following of these findings, mechanisms of receptor and postreceptor action of serotonin antagonist and reuptake inhibitors (SARIs) can be clarified, which is demonstrated on example of multifunctional drug trazodone. The delay in onset of therapeutic efficiency of antidepressants is a function of the drugs, rather than the disease. Research into the biological characteristics of depression and its treatment may yield faster-acting antidepressants.

Key words: antidepressants, serotonin transporter, serotonin receptor, trazodone.

ÚVOD

Terapeutické účinky antidepresiv se dávají do souvislosti s jejich účinky na neurotransmisi, především na neurotransmitery a jejich receptory nebo přenašeče a na složky různých nitrobuněčných signálních cest modulujících aktivitu a genovou expresi proteinů.¹ Všechna schválená antidepresiva ovlivňují přímo přenos signálu mono-

aminy serotoninem (5-HT, 5-hydroxytryptamin) nebo noradrenalinem. Serotoninový systém je primárně ovlivňován jednak inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a inhibitory monoaminoxidáz, jednak agonisty a antagonisty serotoninových receptorů. Pro pochopení serotonergních účinků antidepresiv jsou nejprve uvedeny základní

informace o funkci serotoninových receptorů, především typu 1 a 2. Poté je popsán pravděpodobný mechanismus účinku inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Na základě těchto poznatků jsou vysvětleny účinky multifunkčního antidepresiva a hypnotika trazodonu.

SEROTONINOVÉ RECEPTORY

Komplexní fyziologické účinky serotoninu jsou uskutečňovány přes aktivaci velké skupiny specifických membránových receptorů lokalizovaných v centrálním nervovém systému, periferním nervovém systému i neneuronálních tkáních. Podle databáze IUPHAR² (<http://www.iuphar-db.org>) jsou serotoninové receptory děleny do sedmi rodin (5-HT₁₋₇), v jejichž rámci bylo identifikováno a klasifikováno alespoň 17 typů lidských serotoninových receptorů (pět 5-HT₁, tři 5-HT₂, nejméně pět 5-HT₃, po jednom 5-HT_{4,5a,6,7}).^{2,3}

Všechny rodiny serotoninových receptorů, kromě 5-HT₃, které mají interní ligandem řízený iontový kanál, jsou spřáhány s G proteiny. Receptory z rodiny 5-HT₁ (a pravděpodobně i 5-HT_{5a}) inhibují tvorbu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), receptory 5-HT_{4,6,7} stimulují tvorbu cAMP a receptory z rodiny 5-HT₂ stimulují tvorbu diacylglycerolu (DAG) a inozitoltrifosfátu (IP₃) jako druhých posílů.

5-HT₁ receptory

5-HT₁ receptory jsou spojeny s heterotrimerními G_{i/o} proteiny, jejichž aktivace vede jednak k inhibici adenylátcyklázy a tím snížení produkce cAMP a nižší aktivitě proteinkináz A (PKA), jednak k inhibici napěťově řízených kalciových kanálů (N-ty) a hyperpolarizaci membrány v důsledku otevírání K⁺-kanálů (GIRK kanálů) přes βγ podjednotky G proteinů. Tímto způsobem 5-HT₁ receptory zprostředkují **inhibiční neurotransmisi**. Jednotlivé podtypy 5-HT₁ receptoru (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) vykazují podobné, ale odlišné funkce, pravděpodobně díky různým konfiguracím receptorového vazebného místa v membráně, a tedy rozdílnému spojení s izoformami α podjednotek G proteinů.⁴

Primárním transdukčním mechanismem **5-HT_{1A} receptorů** je inhibice adenylátcyklázy, sekundárním transdukčním mechanismem (při vysokých koncentracích 5-HT) je stimulace fosfolipázy C.⁵ Typ 5-HT_{1A} má zvláštní význam, neboť je to jeden z hlavních serotoninových receptorů, a protože reguluje aktivitu jak serotonergních neuronů přes autoreceptory, tak různých neurotransmiterových systémů přes postsynaptické receptory (heteroreceptory). 5-HT_{1A} receptory tak ovlivňují aktivitu glutamatergických, cholinergních a zřejmě i GABAergních neuronů v různých oblastech mozku, a mohou být proto vhodnými cíli působení psychofarmak u řady neuropsychiatrických poruch provázených různými kognitivními deficity.⁶

Postsynaptické 5-HT_{1A} receptory jsou lokalizovány ve vyšších hustotách v hipokampu, amygdale, hypotalamu a neokortexu. Vysoké koncentrace 5-HT_{1A} v limbickém systému naznačují, že vliv serotonergních léčiv na emoční stavy může být zprostředkovan přes tento podtyp recep-

toru; přítomnost 5-HT_{1A} receptorů v neokortexu může souviset s jejich zapojením do kognitivních a integračních funkcí. Dále se 5-HT_{1A} receptory vyskytují jako somatodendritické autoreceptory v *raphe nuclei*, kde inhibují zažihání akčních potenciálů (sníží „firing rate“). Velmi nízký je výskyt 5-HT_{1A} receptorů bazálních gangliích a mozečku.

Bylo zjištěno, že hipokampální 5-HT_{1A} receptory vykazují aktivitu, i pokud nejsou aktivovány ligandem, jedná se o tzv. konstitutivní aktivitu.⁷ Znamená to, že inverzní agonisté těchto receptorů mohou být *in vivo* účinnější než pouzí antagonisté. Obecně se předpokládá, že agonisté 5-HT_{1A} receptorů indukují anxiolytické účinky⁸ a postsynaptické 5-HT_{1A} receptory v určitých mozkových strukturách jsou klíčovými serotoninovými receptory v odezvě na antidepresiva.

5-HT₂ receptory

5-HT₂ receptory jsou spojeny s G proteiny a s primárním transdukčním mechanismem vedoucím k aktivaci fosfolipázy C a produkci druhých posílů IP₃ a DAG; sekundární transdukční mechanismus je spojen s aktivací G_{i/o} proteinů a inhibicí adenylátcyklázy. 5-HT₂ receptory uskutečňují především **excitační neurotransmisi**. Aktivace fosfoinozitolidové signální kaskády vede jednak k aktivaci proteinkináz C, jednak k mobilizaci nitrobuněčného kalcia, aktivaci kalcineurinu a inhibici určitých napěťově řízených kalciových kanálů (typ Ca_v1.2).⁹ Těmito receptory je však ovlivněno mnoho složek dalších signálních cest, např. fosfolipáza A₂, fosfolipáza D a kaskáda mitogenem aktivovaných proteinkináz. Jsou známy tři podtypy 5-HT₂ receptorů označované indexy 2A, 2B a 2C. Oproti receptorům 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C}, které jsou v mozku rozšířeny a mají tam řadu funkcí, jsou 5-HT_{2B} receptory v mozku zastoupeny málo a mají úlohu v embryogenezi a v periférii.

5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory vykazují konstitutivní aktivitu.^{10,11} Jsou lokalizovány na pyramidových neuronech, 5-HT_{2A} receptory i na interneuronech; přítomnost 5-HT_{2C} receptorů na interneuronech není dosud jasná. 5-HT_{2C} receptory jsou exprimovány GABAergními, glutamatergními a dopaminergními neurony v různých oblastech mozku a mají důležitou úlohu v propojení serotonergních a dopaminergních systémů.

Farmakologické charakteristiky 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů i jimi regulované buněčné signální cesty si jsou dosti podobné, takže se obtížně rozlišuje jejich relativní účast v různých fyziologických funkcích. Farmakologické ovlivnění aktivity 5-HT_{2A,2C} receptorů mění spánek, kognici a afektivní stav.¹² 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory jsou downregulovány v odezvě na antagonisty i agonisty, tj. v odezvě jak na antipsychotika vykazující 5-HT₂ antagonismus, tak na antidepresiva typu selektivních inhibitorů zpětného vychytávání (reuptake) serotoninu (SSRI) a různé agonisty. 5-HT_{2A,2C} receptorům je věnována pozornost především vzhledem k tomu, že jsou cíli jak klasických serotonergních psychedelik, působících na ně agonisticky, tak atypických antipsychotik, působících jako jejich antagonisté nebo inverzní agonisté.¹¹

5-HT_{2C} receptory regulují řadu procesů včetně nálady a úzkosti. Jejich antagonismus zvyšuje uvolňování dopa-

minu¹³ a noradrenalinu. Antidepresiva zvyšující mimobuněčné koncentrace serotoninu je aktivují, mnohá atypická antipsychotika je inhibují. Zvýšená aktivace 5-HT_{2C} může přispívat ke vzniku symptomů deprese a úzkosti¹⁴ a je odpovědná za mnohé nežádoucí vedlejší účinky léčby antidepresivy ze skupiny SSRI nebo inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu i noradrenalinu (SNRI), zvláště na počátku léčby. Po 1 až 2 týdnech podávání těchto antidepresiv dochází k downregulaci serotoninových receptorů, což koreluje s nástupem terapeutických účinků. Oproti tomu antagonisté 5-HT_{2C} receptorů mohou blokovat anxiogenní účinky agonistů těchto receptorů.¹⁵ Přímý antagonismus 5-HT_{2C} receptorů se podílí na léčbě depresivních a úzkostných stavů např. nefazodonem, trazodonem, mirtazapinem nebo agomelatinem,¹⁶ a to pravděpodobně přes disinhibici uvolňování noradrenalinu a dopaminu, které je normálně 5-HT_{2C} receptory inhibováno.

PŘENAŠEČ PRO SEROTONIN

Odstraňování uvolněného serotoninu zajišťuje membránový přenašeč pro serotonin (SERT). Zpětný přenos serotoninu je hlavní mechanismus snižování mimobuněčných koncentrací serotoninu. Aktivita SERT spolu s aktivitami tryptofanhydroxylázy (enzymu limitujícího rychlost syntézy 5-HT) a monoaminoxidázy (MAO, enzymu metabolizujícího 5-HT) patří ke klíčovým procesům v serotonergní neurotransmisí.¹⁷ Inhibice SERT je primárním biochemickým účinkem řady antidepresiv, včetně dnes nejčastěji podávaných SSRI. Přibližně 80 % vazebných míst pro 5-HT na SERT je při podávání SSRI obsazeno. Podávání inhibitorů uptake 5-HT vede k rychlému dvo- až pětinasobnému zvýšení mimobuněčných koncentrací 5-HT v mozku,¹⁸ přičemž současné podání antagonistů 5-HT_{1A} receptorů zřejmě tento účinek zvyšuje.¹⁹

SEROTONERGNÍ ÚČINKY ANTIDEPRESIV (SSRI, SNRI)

Preklinické důkazy ukázaly, že dlouhodobé podávání antidepresiv (SSRI, inhibitorů monoaminoxidázy, agonistů 5-HT_{1A} receptorů, tricyklických antidepresiv) a elektrokonvulzivní terapie vede ke zvýšení výsledné serotonergní neurotransmise měřené jako zvýšení frekvence zažhání („firing rate“) akčních potenciálů v presynaptických serotonergních neuronech.^{20,21} Podkladem pro toto zvýšení bylo snížení citlivosti inhibičních somatodendritických 5-HT_{1A} autoreceptorů nebo zvýšení citlivosti postsynaptických 5-HT receptorů. Zatímco somatodendritické 5-HT_{1A} autoreceptory jsou agonisty desenzibilizovány, postsynaptické 5-HT_{1A} receptory jsou vůči této desenzibilizaci odolnější,^{20,22} navíc jsou koncentrace serotoninu v blízkosti buněčných těl serotonergních neuronů přibližně dvojnásobně vyšší než v postsynaptických struktu-²³

Výchozí předpoklady pro výklad receptorových mechanismů účinků serotonergních antidepresiv jsou tyto:

1. za terapeutické účinky SSRI a SNRI je odpovědné zvýšené agonistické působení serotoninu, především na 5-HT_{1A} receptory;
2. agonistické působení serotoninu na další typy receptorů (především 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C}) vede k nežádoucím účinkům (sexuální dysfunkce, nespavost, úzkost).

Pro pochopení mechanismů souvisejících s terapeutickými účinky serotonergních antidepresiv je nutno rozlišit procesy vyvolané jejich působením akutním a dlouhodobým (obr. 1).

Akutní účinky

Značná část SERT je blokována a uvolněný 5-HT zůstává po delší dobu v mezibuněčném prostoru, jeho koncentrace se zvyšuje a serotoninové receptory jsou zvýšeně aktivovány.

Zvýšená aktivace somatodendritických 5-HT_{1A} receptorů (inhibičních) vede ke snížení frekvence zažhání akčních potenciálů a tím ke snížení uvolňování serotoninu do synaptické štěrby. Záporná zpětná vazba zprostředkovaná inhibičními presynaptickými autoreceptory rovněž způsobuje snížené uvolňování serotoninu, nicméně koncentrace mimobuněčného serotoninu zůstávají zvýšené, neboť je stále blokován SERT.

Zvýšená aktivace postsynaptických 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů vede k nežádoucím vedlejším účinkům.

Dlouhodobé účinky

Dlouhodobě zvýšená aktivace somatodendritických 5-HT_{1A} receptorů (inhibičních) vede k jejich desenzibilizaci. Protože jsou inhibovány inhibiční receptory, dochází ke zvýšení frekvence zažhání akčních potenciálů a ke zvýšenému uvolňování serotoninu do synaptické štěrby a začínají se projevovat antidepresivní účinky (snad přes aktivaci postsynaptických 5-HT_{1A} receptorů).

Zpočátku přetrvává zvýšená aktivace postsynaptických 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů a s tím spojené nežádoucí vedlejší účinky, ale po dlouhodobém podávání SSRI/SNRI dochází často k desenzibilizaci postsynaptických 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů, což vede k odolnosti vůči vedlejším účinkům, zatímco terapeutické účinky (přes zvýšenou aktivaci 5-HT_{1A} receptorů, které nejsou desenzibilizovány) přetrvávají.

Pokud dojde po dlouhodobé inhibici SERT k desenzibilizaci i postsynaptických 5-HT_{1A} receptorů, může dojít ke ztrátě účinnosti farmakoterapie.

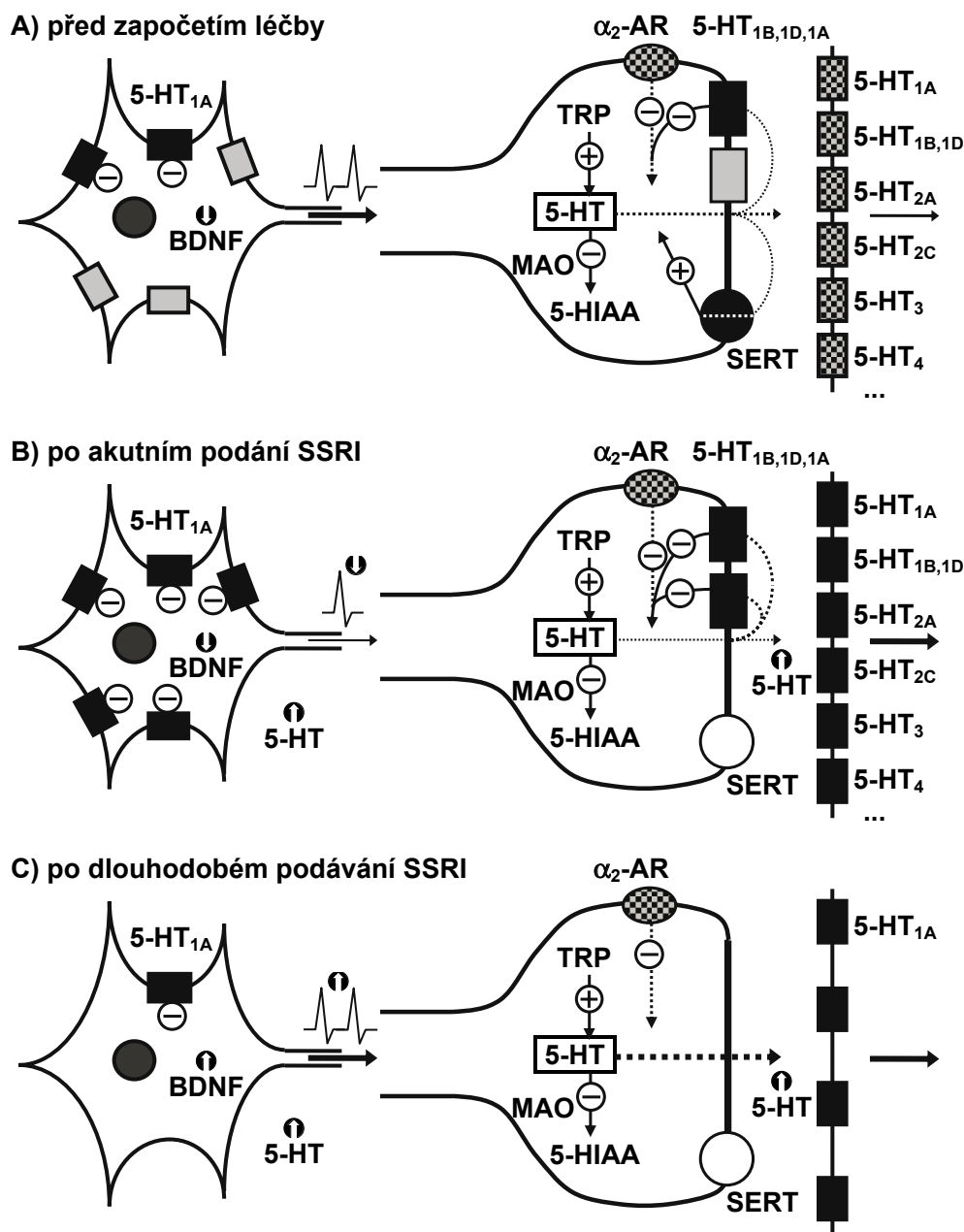
MECHANISMY ÚČINKŮ SARI

Některá antidepresiva blokují jak serotoninové receptory (např. 5-HT_{2A}), tak reuptake serotoninu a případně i noradrenalinu a dopaminu; jsou klasifikována jako serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI, „serotonin antagonist and reuptake inhibitors“, antidepresiva se zdvojeným serotoninovým působením). V klinickém užívání je z této skupiny pouze trazodon.²⁴ Duální serotoninové účinky má také nově schválené (v USA od ledna 2011) antidepresivum vilazodon, které

však nepatří do skupiny SARI, neboť působí jako specifický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a parciální agonista 5-HT_{1A} receptorů, ale není antagonistou 5-HT receptorů.^{25,26}

Vysvětlení mechanismů účinků trazodonu, jakožto multifunkčního léku s farmakologickými účinky závislými na podávané dávce (hypnotické působení při malých dávkách a antidepresivní účinky při vyš-

ších dávkách), je možné na receptorové úrovni.²⁷ Trazodon je zařazován do kategorie antidepresiv SARI, neboť je antagonistou receptorů 5-HT_{2A} a inhibitor SERT; ovlivňuje však řadu dalších receptorů. Podle PDSP databáze hodnot afinit K_i (NIMH Psychoactive Drug Screening Program, <http://pdsp.med.unc.edu/>) vykazuje trazodon nejsilnější antagonistické účinky pro lidské receptory 5-HT_{2A} (36 nM), α₁-adrenergní (27 nM), 5-HT_{2B}



Obr. 1. Receptorové účinky selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Uvolňování serotoninu z presynaptických zakončení může být regulováno jak pozitivně (aktivitou SERT, dostupností tryptofanu, inhibicí MAO), tak negativně (aktivací presynaptických inhibičních receptorů 5-HT_{1B,1D,1A}, presynaptických inhibičních α₂-adrenoceptorů nebo somatodendritických inhibičních 5-HT_{1A} receptorů). Blokáda SERT antidepresivy vede ke zvýšení mimobuněčných koncentrací serotoninu a následně ke zvýšené aktivaci všech typů serotoninových receptorů v mozku. Tyto účinky mohou být zesíleny antagonisty presynaptických α₂-adrenoceptorů nebo inhibitory monoaminoxidázy. Adaptivní procesy po dlouhodobém podávání SSRI vedou ke zvýšení serotonergní neurotransmise (podrobněji viz text).

5-HIAA = kyselina 5-hydroxyindolactová; 5-HT = serotonin (5-hydroxytryptamin); AR = adrenoceptor; BDNF = mozkový neurotrofní faktor; MAO = monoaminoxidáza; SERT = specifický serotoninový transportní protein; TRP = tryptofan; receptory a přenašeče jsou při aktivaci vybarveni černě, při inhibici bíle a neaktivované šedě; ⊕ = kladná zpětná vazba, ⊖ = záporná zpětná vazba, ⊕ = zvýšená koncentrace, ⊖ = snížená koncentrace

(115 nM), α_{2C} -adrenergní (155 nM), 5-HT_{1D} (106 nM), H₁ (660 nM), D4 (703 nM), 5-HT_{2C} (224 nM) a α_{2A} -adrenergní (728 nM). Je také parciální agonista 5-HT_{1A} receptoru (42 nM).^{28,29} Trazodon inhibuje mírně SERT s disociační konstantou 160 nM a zanedbatelně přenašeče pro noradrenalin a dopamin.³⁰ Aktivním metabolitem trazodonu je *meta*-chlorofenylpiperazin, který působí jako neselektivní agonista serotoninových receptorů, mírný blokátor SERT a induktor uvolňování serotoninu.

Předpokládá se, že blokáda 5-HT_{2A} a SERT je odpovědná za antidepresivní účinky trazodonu a blokáda α_2 -adrenoceptorů a 5-HT_{2C} receptorů přispívá k jeho antidepresivní účinnosti. Mechanismus antidepresivního účinku trazodonu lze odvodit od dříve popsanych mechanismů účinků SSRI.²³ Účinky trazodonu lze na receptorové úrovni vysvětlit takto:²⁷

- při nízkých dávkách působí trazodon hypnoticky díky antagonismu 5-HT_{2A}, α_1 a H₁ receptorů;
- při vyšších dávkách působí antidepresivně zvýšením aktivace 5-HT_{1A} receptorů, neboť jednak je parciálním agonistou 5-HT_{1A} receptorů, jednak inhibuje SERT, a účinkuje tedy jako SSRI/SNRI (tj. zvyšuje aktivaci 5-HT_{1A} serotoninem); navíc díky blokádě 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů trazodonem by měly být menší nežádoucí účinky;
- je možné, že současná inhibice SERT a 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} může mít synergické antidepresivní účinky.

ZÁVĚR

Pokud jsou skutečně terapeutické účinky serotoninergních antidepresiv (SSRI, SNRI, SARI) spojeny s výslednou aktivací inhibičních 5-HT_{1A} receptorů, potom lze předpokládat, že toto terapeutické působení je spojeno s inhibicí příliš aktivovaných kortikálních pyramidových neuronů při depresi, a antidepresiva tedy mohou působit, alespoň částečně, přes snížení uvolňování glutamátu těmito neurony.²⁷ Aktivace excitačních 5-HT₂ receptorů na stejných neuronech působí opačně, takže např. antagonismus 5-HT_{2A} receptorů trazodonem (či jinými antagonisty 5-HT_{2A}) by měl podpořit antidepresivní účinky serotoninergních antidepresiv.²⁷

Dalším mechanismem, jímž antagonisté 5-HT_{2A} nebo 5-HT_{2C} receptorů mohou uplatnit antidepresivní účinky, je zvýšení uvolňování dopaminu a noradrenalinu v prefrontální kůře, neboť serotonin může inhibovat uvolňování dopaminu a noradrenalinu např. přes aktivaci 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů na inhibičních GABAergních interneuronech.^{27,31}

Nelze opomenout neurotrofní hypotézu, podle níž k terapeutickým účinkům antidepresiv přispívají jejich neurotrofní účinky, které mohou obnovit neuroplasticitu narušenou při poruchách nálady vyvolaných chronickým stresem.^{32,33} Bylo zjištěno, že stres a deprese snižují

a antidepresiva zvyšují expresi mozkového neurotrofního faktoru (BDNF) a dalších neurotrofních faktorů v hipokampu.³⁴ Propojení signálních systémů, v nichž mají určující úlohu neurotrofní faktory a serotonin, je dáno skutečností, že BDNF podporuje přežití a diferenciaci serotoninergních neuronů a serotoninergní antidepresiva způsobují zvýšení genové exprese BDNF.^{34,35} Lze tedy předpokládat, že dlouhodobé zvýšení mimobuněčných koncentrací serotoninu po podávání SSRI/SNRI/SARI může zvýšit koncentrace BDNF přes desenzibilizaci inhibičních somatodendritických 5-HT_{1A} receptorů (obr. 1) a zvýšenou aktivaci 5-HT_{4,6,7} receptorů, tedy přes procesy vedoucí ke zvýšené produkci cAMP, aktivaci PKA, fosforylaci transkripčního faktoru CREB a produkci neurotrofinu BDNF. Oproti tomu aktivace 5-HT_{2A} receptorů exprimovaných na GABAergních neuronech vede ke zvýšenému uvolňování GABA a snížení exprese BDNF v hipokampu. Blokáda 5-HT_{2A} receptorů proto částečně snižuje účinky stresu na expresi BDNF.³⁶

Zpožděný nástup terapeutických účinků antidepresiv je pravděpodobně dán mechanismem jejich působení, nikoli samotným onemocněním, neboť např. spánková deprivace nebo elektrokonvulzivní terapie vykazují rychlejší odezvu. Důvodem tohoto zpoždění je zřejmě potřeba vyvolání změn neuroplasticity modulující neurotransmisí. V případě přímých serotoninergních účinků antidepresiv se jako vhodná jeví kombinace současné inhibice zpětného vychytávání serotoninu vedoucí k desenzibilizaci somatodendritických 5-HT_{1A} autoreceptorů a agonistického působení na postsynaptické 5-HT_{1A} heteroreceptory, doplněná případně antagonismem presynaptických α_2 -adrenoceptorů. Tímto způsobem lze snad zesílit antidepresivní aktivitu, ale nelze se vyhnout zpožděnému účinku antidepresiv, neboť adaptivní změny receptorových systémů a složek souvisejících signálních cest vyžadují čas. Existence křížových propojení mezi nitrobuněčnými signálními cestami transdukce signálu ovlivněnými při poruchách nálady, podávání antidepresiv, stresu, apoptóze a synaptické plasticitě³⁷ znamená, že změny neuroplasticity mohou být vyvolány v různých místech různých signálních cest a že terapeutická strategie léčby poruch nálady by měla být optimálně zaměřena na více cílů a mechanismů. Předpokládá se, že novými cíli antidepresiv by mohly být modulatory BDNF a antagonisté glutamátových receptorů. Nalezení rychle působících antidepresiv závisí na dalším výzkumu a získání nových poznatků o biologických charakteristikách deprese a její léčby.

Použité zkratky: 5-HIAA = kyselina 5-hydroxyindolactová; 5-HT = serotonin (5-hydroxytryptamin); AR = adrenoceptor; BDNF = mozkový neurotrofní faktor; cAMP = cyklický adenosinmonofosfát; CREB protein = transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP; DAG = diacylglycerol; GABA = kyselina γ -aminomáselná; IP₃ = inozitoltrifosfát (inozitol-1,4,5-trifosfát); MAO = monoaminoxidáza; PKA = proteinkináza typu A; SARI = serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání; SERT = specifický serotoninový transportní protein; SNRI inhibitor zpětného vychytávání serotoninu i noradrenalinu; SSRI = selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu; TRP = tryptofan

LITERATURA

1. Fišar Z, Hroudová J. Intracellular signalling pathways and mood disorders. *Folia Biol* 2010; 56 (4): 135–148.
2. Sharman JL, Mpamhanga CP, Spedding M et al. IUPHAR-DB: new receptors and tools for easy searching and visualization of pharmacological data. *Nucl Acids Res* 2011; 39 (Database Issue): D534–D538.
3. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res* 2008; 195 (1): 198–213.

4. Lin SL, Setya S, Johnson-Farley NN, Cowen DS. Differential coupling of 5-HT₁ receptors to G proteins of the G_i family. *Br J Pharmacol* 2002; 136 (7): 1072–1078.
5. Fargin A, Raymond JR, Regan JW et al. Effector coupling mechanisms of the cloned 5-HT_{1A} receptor. *J Biol Chem* 1989; 264 (25): 14848–14852.
6. Ögren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E et al. The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory. *Behav Brain Res* 2008; 195 (1): 54–77.
7. Martel J-C, Ormière A-M, Leduc N et al. Native rat hippocampal 5-HT_{1A} receptors show constitutive activity. *Mol Pharmacol* 2007; 71 (3): 638–643.
8. Müller CP, Carey RJ, Huston JP, De Souza Silva MA. Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT_{1A}-receptors. *Prog Neurobiol* 2007; 81 (3): 133–178.
9. Day M, Olson PA, Platzer J, Striessnig J, Surmeier DJ. Stimulation of 5-HT₂ receptors in prefrontal pyramidal neurons inhibits Ca_v1.2L type Ca²⁺ currents via a PLCβ/IP3/calcineurin signaling cascade. *J Neurophysiol* 2002; 87 (5): 2490–2504.
10. Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP. Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26 (12): 625–630.
11. Aloyo VJ, Berg KA, Spampinato U, Clarke WP, Harvey JA. Current status of inverse agonism at serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol Ther* 2009; 121 (2): 160–173.
12. Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? *Eur J Neurosci* 2009; 29 (9): 1795–1809.
13. Esposito E. Serotonin-dopamine interaction as a focus of novel antidepressant drugs. *Curr Drug Targets* 2006; 7 (2): 177–185.
14. Gatch MB. Discriminative stimulus effects of *m*-chlorophenylpiperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sci* 2003; 73 (11): 1347–1367.
15. Bagdy G, Graf M, Anheuer ZE, Modos EA, Kantor S. Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or *m*-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4 (4): 399–408.
16. Millan MJ. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005; 60 (5): 441–460.
17. Fišar Z a kol. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 2. vyd. Praha: Grada, 2009. 384.
18. Fuller RW. Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Sci* 1994; 55 (3): 163–167.
19. Sharp T, Umbers V, Gartside SE. Effect of a selective 5-HT reuptake inhibitor in combination with 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor antagonists on extracellular 5-HT in rat frontal cortex *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1997; 121 (5): 941–946.
20. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15 (7): 220–226.
21. Blier P, de Montigny C. Possible serotonergic mechanisms underlying the antidepressant and anti-obsessive-compulsive disorder responses. *Biol Psychiatry* 1998; 44 (5): 313–323.
22. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53 (3): 193–203.
23. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26 (1): 37–43.
24. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 1994; 4 (4): 331–355.
25. Hughes ZA, Starr KR, Langmead CJ et al. Neurochemical evaluation of the novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone. *Eur J Pharmacol* 2005; 510 (1-2): 49–57.
26. Dawson LA, Watson JM. Vilazodone: a 5-HT_{1A} receptor agonist/serotonin transporter inhibitor for the treatment of affective disorders. *CNS Neurosci Ther* 2009; 15 (2): 107–117.
27. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14 (10): 536–546.
28. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (3): 1305–1322.
29. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite *m*-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding. *J Psychopharmacol* 2005; 19 (3): 235–241.
30. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997; 340 (2-3): 249–258.
31. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (2): 57–66.
32. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (7): 597–606.
33. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455 (7215): 894–902.
34. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (12): 1116–1127.
35. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (1): 73–83.
36. Vaidya VA, Terwilliger RM, Duman RS. Role of 5-HT_{2A} receptors in the stress-induced down-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999; 262 (1): 1–4.
37. Fišar Z, Hroudová J. Common aspects of neuroplasticity, stress, mood disorders and mitochondrial functions. *Act Nerv Super Rediviva* 2010; 52 (1): 3–20.