



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

III. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2019ko maiatzaren 27, 28 eta 29
Baiona, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

OSASUN ZIENTZIAK

**Depresioaren teoria
noradrenergikoa**

*Itziar Muneta-Arrate, Igor Horrillo,
Jorge Emilio Ortega eta
Javier Meana*

70-75 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iii.04.09>



Depresioaren teoria noradrenergikoa

Muneta-Arrate, Itziar; Horrillo, Igor; Ortega, Jorge Emilio eta Meana, Javier
Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), Medikuntza eta erizaintza fakultatea
itziar.muneta@ehu.eus

Laburpena

Depresioaren sintomatologia konplexua eta heterogeneoa da, diagnostikoa zailago bihurtuz. Depresioaren teoria eta faktore eragile desberdinak proposatu dira azken urteetan zehar. Hauen artean frogatu da tratamendu antidepresibo kroniko baten ostean neurona noradrenergikoetan kokatzen diren α_2 desentsibilizazio prozesua jasaten dutela, monoaminen mailak modulatu. Egun, ikertzeke dago neurona serotoninergetikoetan espresatzen diren α_2 -adrenohartzaileen, hau da, heterohartzaileen, desentsibilizazioa gertatzen den ala ez. Lan honetan tratamendu antidepresibo kronikoaren ostean α_2 -heterohartzaileen desentsibilizazioa gertatzen den ala ez aztertu da, arratoi garunean egindako *in vivo* mikrodialisi teknikaren bitartez.

Hitz gakoak: Depresioa, monoaminak, α_2 -adrenohartzailea, mikrodialisia

Abstract

*The symptomatology of depression is complex and heterogeneous, making diagnosis more difficult. Different theories and factors of depression have been proposed over the last few years. Among these, it has been shown that after a chronic treatment of antidepressants the α_2 -adrenoreceptor that control the levels of noradrenaline undergo desensitization, modulating the levels of monoamines. It remains to be investigated whether the adrenoreceptors found in serotonergic neurons expressed as heteroreceptor suffer desensitization. The objective of this work was to study whether the heteroreceptor suffers desensitization or not after chronic depressant treatment using an *in vivo* microdialysis technique.*

Keywords: Depression, monoamines, α_2 -adrenoreceptor, microdialysis

1. Sarrera eta motibazioa

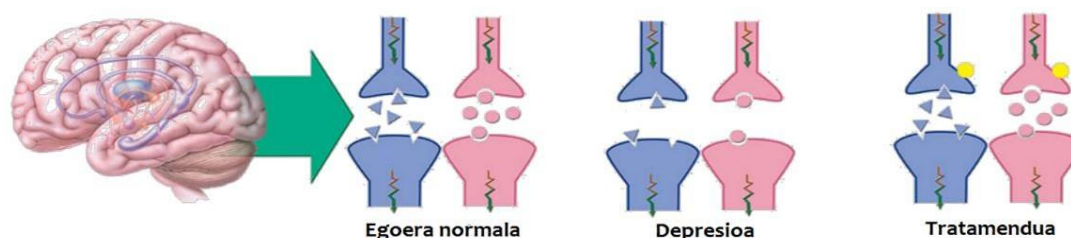
Depresioa emozioen erregulazioan eragiten duen nerbio sistema zentraleko gaixotasun kroniko eta errepikaria da. Egun asaldura mental ohikoena da, 300 miloi pertsona eragiten diena Munduko Osasun erakundearen arabera. Etorkizunean, depresioa ezgaitasun eta morbiditatearen kausarik nagusia izango omen da erakunde honen arabera. Aipatzekoa da emakumezkoetan maiztasun bikoitza duela eta suizidioa ekar dezakela kasu larrienetan (OMS | depresión.).

Asaldura mentalaren sintomatologia konplexua eta heterogeneoa da, diagnostikoa zailago bihurtuz. Sintoma nabarmenen artean aipatzekoak dira; anhedonia (plazerra sentitzeko ezgaitasuna), energia galeraren sentazioa edo nekea, gogo aldarre narritakorra edo depresiboa, apatia, ezkortasuna, etsipena, suminkortasuna, gogoratzeko edo erabakiak hartzeko arazoak, harreman sozialen gutxipena, errua edo ez-gai izatearen sentimendua, emozioak adierazteko gaitasunaren murrizketa, lo egiteko arazoak (loezina edo gehiegi lo egitea), gosearen aldaketa (pisu galera edo pisu hartze nabarmenak), aurretik gozamina sortzen zuten jardueretan interesa galtzea, nahigabea, etab. Ez da aurkitu diagnostikorako metodo zehatzik, baina, gaur egun Gaixotasun Mentalen Diagnostikorako eta Estatistikarako Eskuliburuaren irizpideei esker depresioaren sailkapena egitea posiblea da. Etorkizunean gaixotasuna diagnostikatzeko adierazle biologikoak aurkitzea interesgarria izango litzateke bere diagnostiko egokia izateko. Askotan sintomen espezifikotasun faltak sailkapen egokia egitea oztopatzen du (Horrillo, 2006).

Gaur egun ez dira depresioaren oinarri neurobiologikoak ezagutzen, sistema biologiko desberdinen parte hartzea ematen dela onartuz. Teoria desberdinak proposatu dira gaixotasun mental honen etiologia azaltzeko. Egungo teoria onartuena teoria monoaminergikoa da.

Depresioaren teoria monoaminergikoa izan zen lehenengo proposatu zena. Teoria honen arabera depresioaren etiologia nerbio sistema zentrolean (NSZ) noradrenalina (NA) eta serotonina (5-HT) mailen gutxipenarekin erlazionatzen da, aurkikuntza desberdinetan oinarrituta (López- Muñoz, eta Alamo, 2009). Tarte sinaptikoan eskuragarri dagoen NA eta 5-HT mailak murriztuta daude bi sistemen funtzioa kaltetuz. Depresioaren kontrako farmako gehienek monoaminen bioerabilgarritasuna areagotzen dute tarte sinaptikoan MAO edo neurotransmisoreen garraiatzaile espezifikoak blokeatuz (López-Muñoz, Bhatara, Alamo, eta Cuenca, 2004).

1. irudia. Depresioaren teoria monoaminergikoaren eskema



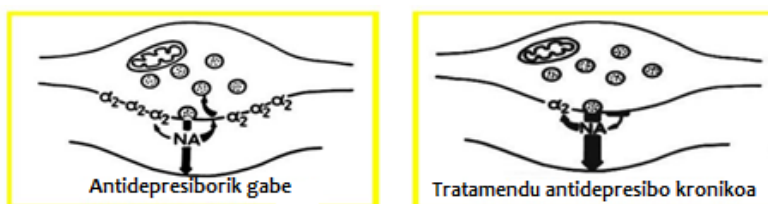
Hala ere, hipotesi monoaminergikoarekin ezin da depresioaren etiopatogenia guztia azaldu. Alde batetik, farmako antidepressiboak pazienteen %60an bakarrik dira eraginkorrak, gainerako pazienteek erresistentzia aurkeztuz. Beste aldetik, farmako gehienek 3-4 aste behar dituzte eragin klinikoa lortzeko, monoaminen handipena berehala ematen den arren. Bestalde, ekintza mekanismoari dagokionez, monoaminen mailak igotzea soilik ez da nahikoa. Esaterako, anfetamina eta kokainak monoaminen mailen areagotzea eragiten dute tarte sinaptikoan, baina ez dute eragin antidepressiborik. Gainera badira ekintza mekanismo ezberdina duten antidepressiboak, mirtazapinak adibidez α_2 -adrenohartzailea (ADRA2) blokeatuz eragin antidepressiboa lortzen du, monoaminen mailak zuzenean handitu gabe. Honek arazo larria ekar dezake berehalako eragin klinikoa beharrezkoa denean, suizidiorako arriskua dagoenean, adibidez.

Eragin berantiarra, terapia farmakologiko kroniko baten ostean ematen diren aldaketen ondorioa izan daitekeela proposatu da. Epe luzera gertatzen diren moldaera fisiologikoak aztertzeak hartzaileen azpi-teoriari buruzko ikerketak egitea ekarri du. Zientzialari desberdinek terapia antidepressibo kronikoaren ostean eragin klinikokoaren agerpenarekin batera hainbat hartzaileen desentsibilizazioa gertatzen dela deskribatu dute. Desentsibilizazioa, hartzaileen funtzionalitate falta da (Syvälahti, 1987). Honen adibidea ADRA2 izango litzateke. ADRA2 NA-ren askapena *feedback* negatibo bitartez erregulatzen duen hartzailea da. Adrenohartzaile hau neurona noradrenergikoetan autohartzaile moduan espresatzen denean izaera inhibitzailea dauka neuronaren aktibitate elektrikoa zein NA askapena gutxituz.

Hortaz gain, depresioa pairatzen duten pazienteetan *post mortem* garun zatietan zein plaketetan ADRA2-ren espresioaren handipena gertatzen dela neurtu da (Cottingham eta Wang, 2012). ADRA2-ren gain-espresioak neurotransmisoreen mailak murriztuko lituzke sinaptikoan efektu inhibitzailearen handipenagatik, teoria monoaminergikoaren arabera.

Hala ere, ADRA2 neurona noradrenergikoetan espresatzen bada ere, bestelako neuronetan heterohartzaile moduan agertu ohi da, bestelako neurotransmisoreen mailak erregulatuz.

2. irudia. ADRA2-ren espresioa egoera patologikoan eta tratamendu kroniko baten ostean

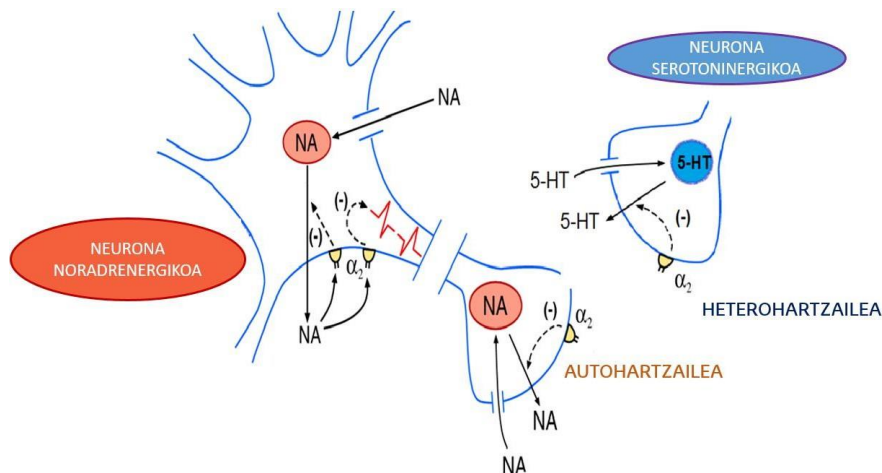


Neurona serotonergikoetan espresatzen den ADRA2 5-HT-ren sintesia eta askapena erregulatzeko gaitasuna dauka. Izan ere, bekoki aurreko garun-azalean (PFC) eta hipokanpoan ADRA2-ren aktibazioaren ondorioz neurona serotonergikoen aktibitatearen eta 5-HT askapenaren gutxipena gertatzen dela deskribatu da (Esteban, Lladó, Sastre-Coll, eta García-Sevilla, 1999). Orain arte, tratamendu antidepresibo kronikoaren ostean bukaera sinaptikoan dagoen α_2 -adrenohartzaileen desentsibilizazioa deskribatu denean autohartzaileetan gertatzen dela deskribatu da (Fernández-Pastor et al., 2017). Hala ere, oraindik jakitzear dago tratamendu antidepresibo kronikoak serotonina erregulatzeko duten heterohartzaileetan ere eragina duen ala ez.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Egungo farmako antidepresiboen eraginkortasuna depresioa duten pazienteen tratamenduan %60 ingurukoa da. Horrez gain, eragin kliniko eta farmakologikoaren artean ez dago erlazio linealik eta horrek farmako antidepresiboen eragin berantiarra dakar. Etorkizunean berehalako eragina duten farmako antidepresiboak garatzea garrantzitsua izan daiteke egoera larrietan eragin klinikoa aurreratzeko. Horretarako ezinbestekoa da gaixotasunaren oinarri neurobiologikoak ulertzea itu terapeutiko berriak edo egungo terapeutika hobetzen duten farmakoak lortzeko. Lan honen helburu nagusia sistema noradrenergiko eta serotonergikoaren arteko erlazio anatomiko-funtzionala aztertzea izango da. Horretarako bukaera serotonergikoetan kokatzen den α_2 -heterohartzaileen funtzionalitatea aztertuko da tratamendu antidepresibo kronikoaren ostean. Arratoiak desipramina farmako antidepresiboarekin tratatuko dira 14 egunetan zehar. Tratamenduaren ostean α_2 -heterohartzaileen aktibitate funtzionala neurtzeko klonidina farmakoa erabiliko da. Horretarako aztergai erabiliko den parametro fisiologikoa 5-HT maila extrazelularraren neurketa izango da. Klonidina α_2 -adrenohartzaileen agonista partziala da eta egoera basalean NA eta 5-HT kontzentrazioen gutxitzea eragiten du. Proiektu honetan klonidina administratzeak 5-HT mailetan eragindako inhibizioa erabili zen α_2 -heterohartzaileen funtzioa neurtzeko.

3. irudia. Sistema noradrenergikoa kontrolatzen duten hartzaileen kokapena eta funtzioa isladatzen duen irudia.



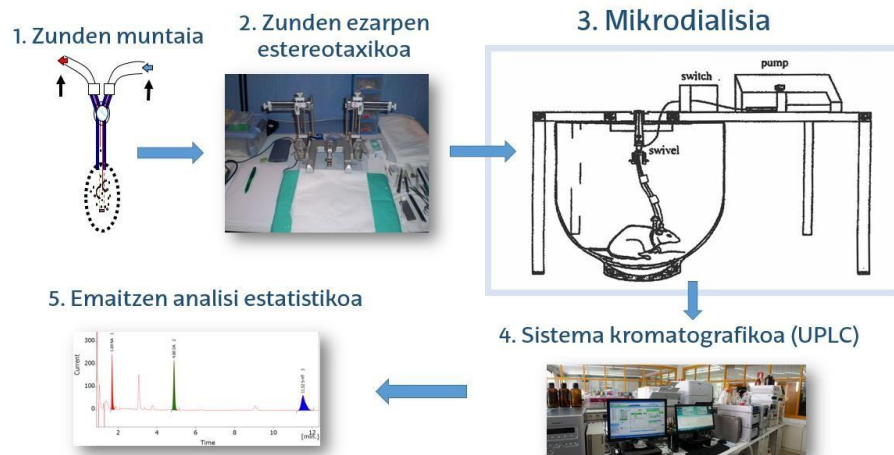
Lan hau aurrera eramateko metodologia gisa *in vivo* mikrodialisi teknika erabili zen: esna eta aske dauden arratoien garunean egindako *in vivo* teknika, hain zuzen ere. Teknika honen bitartez zundak ezartzen diren garuneko eremuan neurotransmisoreen kontzentrazio extrazelularren modulazioa eta kuantifikazioa posible da.

3. Ikerketaren muina

3.1. Materialak eta metodoak

Ikerlana Spargue-Dawley arratoi arrekin burutu zen. Animaliak bi taldetan banatu ziren, tratatuak eta kontrolak. Tratatutako arratoi taldeak desipramina 10 mg/ Kg antidepresibo triziklikoa jaso zuten 14 egunetan zehar, farmakoaren administrazioa bide intraperitonealaren bidez burutu zelarik. Kontrol taldeari gatzura (NaCl %0,9) eman zitzaion bide intraperitonealaren bidez. 15.egunean kirurgia estereotaxikoaren bitartez zunda inplantatu zen PFC-an (Igor Horrillo, 2009).

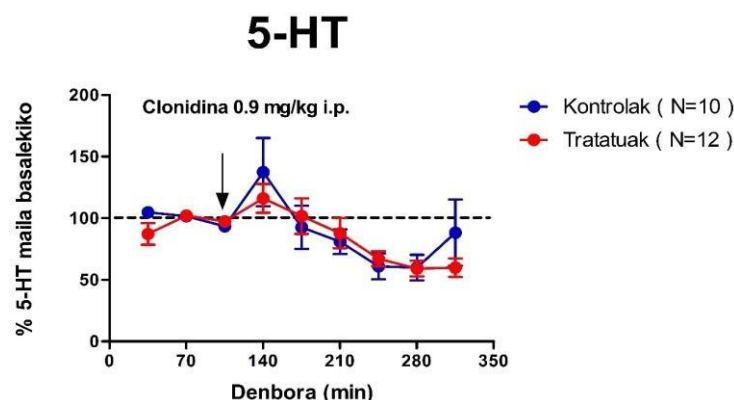
4. irudia. *In vivo* mikrodialisi teknikan jarraitutako metodologiaren eskema.



3.2. Emaizak

Klonidina bide intraperitonealaren bidez administratu ondoren monoamina mailak neurtu ziren PFC-an. Kontrol taldean zein tratatuen taldean klonidinak eragindako 5-HT kontzentrazioaren gutxipena estatistikoki esanguratsua izan zen. Klonidinaren administrazioak eragindako efektua aztertzerakoan ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik aurkitu desipraminarekin kronikoki tratatutako taldearen eta kontrol taldearen artean.

5. irudia. Klonidinaren administrazio intraperitonealaren eragina (0,9 mg/kg) PFC-ko 5-HT mailetan. Irudian klonidinaren eragin inhibitzailea irudikatu da 5-HT mailen bitartez. Puntu bakoitzak 35 minututako denbora tarte bakoitzean jasotako laginen kontzentrazioen batezbestekoari $\pm$ E.M.M dagokio. Monoaminen mailak lagin basalen kontzentrazioarekiko portzentaia kalkulatu dira.



4. Ondorioak

Ikerkuntza lan honetan, tratamendu antidepresibo kroniko baten ostean, PFC-ko neurona serotoninergikoen terminaletan kokatutako α_2 -heterohartzailearen aktibitate funtzionala neurtu zen. *In vivo* mikrodialisiko teknika aukeratu zen esperimentua burutzeko. Horretarako arratoiak 14 egunetan zehar desipramina farmakoarekin tratatu ziren. Aurretik, 2001-ean Y. Mateok argitaratutako artikuluan (Mateo, Fernández-Pastor, eta Meana, 2001), neurona noradrenergikoen bukaera sinaptikoan kokatutako ADRA2-ren desentsibilizazioa gertatzen zela frogatu zuten. Ulergarria dirudi tratamendu antidepresiboaren ostean ere α_2 -heterohartzailearen desentsibilizazioa ematea. Izan ere, bi hartzaileen arteko desberdintasun bakarra kokapena da, biak hartzaile inhibitzaileak baitira. Hala ere, ez da horrelakorik gertatu. Tratamendu kronikoaren ostean ez delako α_2 -heterohartzailearen desentsibilizaziorik gertatzen.

α_2 -heterohartzailearen aktibitate funtzionala frogatzeko *in vivo* mikrodialisi teknika erabili zen esna eta aske zeuden arratoinen garunetan. Ebakuntza estereotaxikoaren bitartez zunda bat ezarri zen arratoinen garuneko PFC-an. Deskribatuta dago PFC-a emozio, portaera eta oroimenarekin erlazionatuta dagoela. PCF-a desorekatua aurkitzen da asaldura mentalak jasaten dituzten pazienteetan, hori dela eta, oso interesgarria suertatzen da zunda hor jartzea. Garuneko eremu horretan kokatutako neurona serotoninergikoen α_2 -heterohartzaile post-sinaptikoaren aktibitate funtzionala frogatzeko klonidina farmakoa erabili zen. Farmakoaren administrazioaren ondorioz bereziki NA mailaren gutxipena gertatzen da hartzailearen izaera inhibitzaileagatik. Gure esperimentuan, tratatu zein kontrol taldean klonidinak eragindako 5-HT kontzentrazio gutxipenak antzeman ziren. Horrela, klonidinak monoaminen mailen jaitsiera eragiteko ahalmena zuela frogatu zen, aurretik bestelako ikerketetan lortutako emaitzekin bat datorrelarik. Izan ere, 1985. urtean argitaratutako artikuluan batean klonidinaren presentzia 5-HT mailen jaitsiera gertatzen zela deskribatu zen untzien PFC-an (Syvälahti, 1987). Beraz, garai hartan susmatu zitekeen ADRA2-ren erlazioa sistema serotonergikoarekin. Ordutik, ez da askorik ikertu α_2 -heterohartzailearen inguruan. Gure kasuan desipraminarekin tratatutako taldean zein kontrol taldean klonidinak eragindako inhibizioa antzekoa izan zen, hartzailearen aldaketa funtzionala aztertu zenean. Honen arabera ez litzateke hartzailearen desentsibilizaziorik emango neurona serotonergikoen erregulazioaren funtzioan. Ez desentsibilizatu izana hartzailearen izaerarekin erlazionatua egon daiteke, izan ere α_2 -heterohartzaileak klonidinarekiko afinitate ezberdina duela aurkitu da klonidinaren afinitatea aztertzen zen lan batean Lan hartan azaltzen denaren arabera klonidinaren afinitatea hamar aldiz handiagoa da autohartzailearentzat heterohartzailearentzat baino (Maura, Gemignani, eta Raiteri, 1985). Laburbilduz, lan honetan lortutako emaitzen arabera desipraminarekin burututako 14 egunetako tratamendu kronikoak ez du α_2 -heterohartzailearen desentsibilizaziorik eragiten.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Farmako antidepresiboen arazo larrieneraiko bat, eraginkortasun eskasa agertzen dutela izan daiteke. Gainera, tratamendu hauek onura klinikoa eragiteko 3-4 aste igaro behar dira. Hau arazo bat izan daiteke berehalako eragina behar denean. Hau horrela izanik, oso garrantzitsua suertatzen da farmako berriak ikertzea, eta horretarako ezinbestekoa da gaixotasunaren neurobiologia aztertu eta itu farmakologiko berriak bilatzea. Guk proposatutako eredua jarraituz, tratamendu farmakologikoak epe luzera eragin ditzakeen aldaketak aztertzea izango litzateke helburu, eta bereziki hartzaileen funtzionalitatean. Sistema noradrenergiko eta serotonergikoen arteko hartu emana ezaguturik, hurrengo pausua neurona noradrenergikoetan espresatzen diren heterohartzaile serotonergikoak aztertzea izango litzateke.

6. Erreferentziak

- Cottingham, C., & Wang, Q. (2012). A2 adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: Implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2214-2225. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.011
- Esteban, S., Lladó, J., Sastre-Coll, A., & García-Sevilla, J. A. (1999). Activation and desensitization by cyclic antidepressant drugs of alpha2-autoreceptors, alpha2-heteroreceptors and 5-HT1A- autoreceptors regulating monamine synthesis in the rat brain in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 360(2), 135 -143.
- Fernández-Pastor, B., Ortega, J. E., Grandoso, L., Castro, E., Ugedo, L., Pazos, Á, & Meana, J. J. (2017). Chronic citalopram administration desensitizes prefrontal cortex but not somatodendritic α 2-adrenoceptors in rat brain. *Neuropharmacology*, 114, 114 -122. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.11.025
- Igor Horrillo. (2009). Mikrodialisia. In Itsaso Buesa, Aitziber Mendiguren, Angel Bidauzarraga (Ed.), *Neurozientzien laborategiko eskuliburua* (pp. 229-236) Elkar.
- López-Muñoz, F., Bhatara, V. S., Alamo, C., & Cuenca, E. (2004). [Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry]. *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 32(6), 387 - 395.
- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563 - 1586.
- Mateo, Y., Fernández-Pastor, B., & Meana, J. J. (2001). Acute and chronic effects of desipramine and clorgyline on alpha(2)-adrenoceptors regulating noradrenergic transmission in the rat brain: A dual-probe microdialysis study. *British Journal of Pharmacology*, 133(8), 1362-1370. doi:10.1038/sj.bjp.0704196
- Maura, G., Gemignani, A., & Raiteri, M. (1985). Alpha 2 -adrenoceptors in rat hypothalamus and cerebral cortex: Functional evidence for pharmacologically distinct subpopulations. *European Journal of Pharmacology*, 116(3), 335-339.
- OMS | depresión. Retrieved from <http://www.who.int/topics/depression/es/>
- Raiteri, M., Maura, G., Gemignani, A., & Pittaluga, A. (1983). Differential blockade by (-)-mianserin of the alpha 2-adrenoceptors mediating inhibition of noradrenaline and serotonin release from rat brain synaptosomes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 322(2), 180 - 182.
- Syvälähti, E. (1987). Monoaminergic mechanisms in affective disorders. *Medical Biology*, 65(2-3), 89-96.