

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie (B1501)

Studijní obor: BBI (1501R001)



**Martin Brenišin**

Molekulární mechanismy působení antidepresiv  
Molecular mechanisms of action of antidepressants

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Lucie Hejnová, Ph.D.

Praha, 2018

*Poděkování:*

Chtěl bych poděkovat své školitelce RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za rady a trpělivost, kterou se mnou měla při sepisování této práce. Rád bych také poděkoval svým rodičům za podporu během mého studia na vysoké škole.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 16.08.2018

Martin Brenišin

## **Abstrakt**

Deprese je široce rozšířené chronické onemocnění, které ovlivňuje myšlenky, náladu, fyzické zdraví a celkovou kvalitu života. Mezi její projevy patří špatná nálada, nedostatek energie, smutek, insomnie a neschopnost pociťovat štěstí a užívat si života. Většina lidí se s depresí během svého života setká přímo nebo nepřímo, skrze rodinu nebo blízkého známého. Počet pacientů s diagnostikovanou klinickou depresí celosvětově každoročně stoupá. Až polovina nemocných během své deprese pocítí sebevražedné myšlenky a čtvrtina se o sebevraždu pokusí. Léčba deprese je tedy velmi důležitá. Antidepressiva jsou širokou skupinou látek zaměřenou na tuto léčbu. V současnosti existuje řada antidepressiv s různými mechanismy účinku, jejichž hlavním efektem je zvýšení hladin monoaminových neurotransmiterů v mozku. Inhibitory zpětného vstřebávání toho dosahují blokováním transportérů daných neurotransmiterů. Další druh antidepressiv inhibuje činnost monoaminoxidázy, která serotonin, noradrenalin a dopamin degraduje. Tato práce shrnuje základní poznatky o hlavních typech antidepressiv a jejich mechanismech účinku.

**Klíčová slova:** antidepressiva, serotonin, deprese, noradrenalin, transportéry monoaminů

## **Abstract**

Depression is a widely spread medical illness which affects people's thoughts, moods, physical health and general quality of their lives. Typical symptoms of this disorder are bad mood, lack of energy, sadness, insomnia or disability to feel happiness and enjoy life. Most people have encountered depression either directly or indirectly, through their family members or close friends. Number of patients with major depressive disorder grows globally every year. As much as half of the patients have got suicidal thoughts during their depressive episode while a quarter of them have tried to commit suicide. Therefore, the treatment of depression is very important. Antidepressants represent a large group of drugs focused on that treatment. Nowadays, there is a lot of antidepressants with different mechanism of action, their main effect being the increase in levels of monoamine neurotransmitters in brain. Selective reuptake inhibitors achieve this by blocking transporters of said neurotransmitters. Another type of antidepressants inhibits the activity of monoamine oxidase, which degrades serotonin, noradrenaline and dopamine. This paper reviews basic knowledge about main types of antidepressants and their mechanism of action.

**Key words:** antidepressants, serotonin, depression, noradrenaline, monoamine transporters

## Seznam zkratek

<b>5-HT</b>	5-hydroxytryptamin, serotonin
<b>AC</b>	adenylát cykláza
<b>ADS</b>	antidepressant discontinuation syndrom – syndrom z vysazení antidepresiv
<b>AP</b>	akční potenciál
<b>ATP</b>	adenosintrifosfát
<b>cAMP</b>	cyklický adenosinmonofosfát
<b>CNS</b>	centrální nervová soustava
<b>DAG</b>	diacylglycerol
<b>DAT</b>	dopaminový transportér
<b>DMT</b>	<i>N,N</i> -Dimethyltryptamin
<b>GDP</b>	guanosindifosfát
<b>GEF</b>	guanine nucleotide-exchange factor – faktor pro výměnu guaninových nukleotidů
<b>GPCR</b>	G protein-coupled receptor – receptor spřažený s G proteinem
<b>GTP</b>	guanosintrifosfát
<b>GRKs</b>	GPCR kinázy
<b>IP3</b>	inositoltrifosfát
<b>MAO</b>	monoaminoxidáza
<b>MAOIs</b>	inhibitory monoaminoxidázy
<b>MAT</b>	monoaminový transportér
<b>MDD</b>	major depressive disorder – klinická deprese
<b>NET</b>	noradrenalinový transportér
<b>NSS</b>	neurotransmitter sodium symporter – sodíkový symportér neurotransmiterů
<b>PIP2</b>	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát
<b>PLC</b>	fosfolipáza C
<b>PKC</b>	proteinkináza C
<b>PNS</b>	periferní nervová soustava
<b>RGS</b>	regulátor G-proteinové signalizace
<b>RIMAs</b>	reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A
<b>SERT (5-HTT)</b>	serotoninový transportér
<b>SNRIs</b>	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
<b>SSRIs</b>	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
<b>TCAs</b>	tricyklické antidepresiva
<b>TM</b>	transmembránový
<b>TRD</b>	treatment-resistant depression – rezistentní deprese

## Obsah

1. Úvod.....	1
2. Stručný popis neurotransmiterů podílejících se na depresi .....	2
2.1. Serotonin.....	2
2.2. Noradrenalin .....	3
2.3. Dopamin .....	3
3. Receptory spřažené s G-proteiny – GPCRs .....	4
3.1. 5-HT receptory .....	6
3.1.1. Receptory spřažené s $G_{\alpha q}$ .....	7
3.1.2. Receptory spřažené s $G_{\alpha s}$ .....	7
3.1.3. Receptory spřažené s $G_{\alpha i}$ .....	8
4. SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu .....	10
4.1. Serotoninový transportér – SERT.....	11
4.2. Vedlejší účinky .....	12
4.2.1. Serotoninový syndrom .....	12
4.2.2. Syndrom z vysazení antidepresiv.....	13
4.3. Vybraní zástupci SSRI.....	13
5. SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu .....	15
5.1. Noradrenalinový transportér – NET .....	15
5.2. Vedlejší účinky .....	15
5.3. Vybraní zástupci SNRI.....	16
6. MAOI – inhibitory monoaminoxidázy.....	17
6.1. Monoaminoxidáza .....	17
6.2. Inhibice MAO.....	18
6.3. Vedlejší účinky .....	19
6.4. Vybraní zástupci MAOI .....	20
7. Závěr.....	21
8. Seznam literatury.....	22

# 1. Úvod

Deprese je od nepaměti součástí lidské společnosti, první zmínky o ní najdeme již v textech pocházejících ze starověké Mezopotámie. Tehdy nebyla chápána jako fyzický, biologický stav, ale spíše jako stav spirituální, spojovaný s posednutím ďáblem. Pojem deprese pochází z latinského *deprimere* (*de* – dolů a *primere* – tlačit). Deprese je komplexní psychická porucha projevující se dlouhodobým poklesem nálady, smutkem, apatií, nečinností, zhoršenou koncentrací, rozrušeným spánkem spojeným s únavou, beznadějí. Lidé trpící depresí přestávají být schopni pociťovat štěstí. Dle dat Světové zdravotnické organizace z roku 2017 trpí globálně depresí přes 300 milionů lidí a tento počet každoročně roste (i). Přesný patofyziologický mechanismus vzniku deprese není dodnes znám i přes několik desetiletí trvající intenzivní výzkum. Deprese může probíhat v různých intenzitách a variacích, postihuje osoby každého věku, od mládeže do stáří, nachází se ve všech socioekonomických skupinách, kulturách, rasách. Je chronická, po prožití jedné se u poloviny nemocných vrací, s věkem častěji a silněji. Epidemiologicky bylo již před 40 lety zjištěno, že ženy trpí depresí častěji než muži (Parker and Brotchie, 2010). Ročně zemře na následky sebevraždy 800 tisíc lidí. Je to druhá nejčastější příčina úmrtí lidí v rozmezí věku 15-29 a deprese je nejčastější příčinou sebevraždy. Čtvrtina pacientů diagnostikovaných depresí se v životě pokusí o sebevraždu. Přestože antidepresiva velmi výrazně pomáhají mírnit symptomy a průběh těchto těžkých psychických stavů, je paradoxní, že pacienti právě jejich užíváním dostávají do rukou nástroj pro spáchání sebevraždy.

Dříve byly jako léčiva proti depresi běžně používané opiáty a amfetaminy. Avšak jejich návykovost a vedlejší účinky vedly k jejich omezení. Dalším prostředkem ke zmírnění deprese byly extrakty z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), známé jako elixír na posílení nervů. Výzkum v oblasti léčby deprese vstoupil do nové éry v 50. letech minulého století, kdy byly v psychiatrii představeny nové léky, jmenovitě iproniazid a imipramin, jako efektivní terapeutické prostředky léčby deprese, díky nimž mohla být do té doby hojně využívaná elektrokonvulzivní terapie, jejíž efektivita nedosahovala kýžených výsledků, omezena pouze na velmi specifické případy (Lopez-Munoz and Alamo, 2009). Léčba deprese je založená na podávání antidepresiv, často spojeném s psychoterapií. Avšak účinnost dnes nejvíce používaných skupin antidepresiv – selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) – není příliš velká - na podání reaguje 50-55 % zúčastněných, remise pak byla pozorována pouze u 30-35 % (Rush, 2011). Většina nemocných tak musí nejdříve podstoupit léčbu několika různými antidepresivy,

aby se dosáhlo vhodné farmakoterapie a třetina dokonce nereaguje vůbec na alespoň 2 různá antidepresiva. Takovýto typ deprese se pak nazývá rezistentní deprese (TRD – treatment-resistant depression). Další nevýhodou běžně používaných antidepresiv je také dlouhá doba (obvykle mezi 2-6 týdny) během které se začnou projevovat terapeutické výsledky.

Cílem této práce je shromáždění poznatků o hlavních skupinách dnes běžně používaných antidepresiv a jejich mechanismech účinku. V následující části budou nejdříve krátce popsány serotonin, noradrenalin a dopamin jako hlavní neurotransmitery podílející se na průběhu deprese. Následují s receptorem spřažené G-proteiny, jež hrají důležitou roli v interakci s podávanými léčivými a dále pak popis jednotlivých skupin antidepresiv a mechanismu jejich účinků.

## **2. Stručný popis neurotransmiterů podílejících se na depresi**

Monoaminová teorie deprese tvrdí, že základem patofyziologických projevů deprese je dlouhodobé vyčerpání zásob serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Mechanismus účinku antidepresiv, které zvyšují hladinu těchto neurotransmiterů, tuto tezi potvrzuje, neboť jejich podáním dochází k potlačení depresivních symptomů. Nicméně fakt, že vyčerpání zásob zmíněných neurotransmiterů nevedl ani u zdravých lidí, ani u pacientů s neléčenou depresí k projevu symptomů tuto tezi naopak vyvrací. Serotonin, noradrenalin a dopamin tedy náladu přímo neregulují, mají však velký vliv na jiné neurobiologické systémy spojené s depresí (Heninger, Delgado and Charney, 1996).

### **2.1. Serotonin**

Serotonin neboli 5-hydroxytryptamin (5-HT) je jednou z nejstarších signálních molekul. Poprvé byl objeven v krevní plasmě (séru) a ze všech jeho účinků byl jako první potvrzen jeho vliv na napětí hladkého svalstva (tonus), odtud tedy pochází jeho název. Nalézt ho můžeme u všech *Triblastica*, včetně hmyzu a využívají ho i někteří jednobuněční (McGowan *et al.*, 1983; Huser *et al.*, 2012). Podílí se na vzniku nálad, pocitu spokojenosti, vnímání a je jednou z příčin psychóz. Hraje důležitou roli v různých fyziologických funkcích, jakými jsou stravování, spánek, cirkadiánní rytmus a neuroendokrinní činnost. Nachází se převážně v enterochromafinních buňkách gastrointestinálního traktu, v krevních destičkách a v centrální nervové soustavě (CNS). Tam je produkován v rafeálních jádrech (raphe nuclei, raphe pochází z řečtiny, znamená šev) nacházejících se v mozkovém kmeni, odkud je uvolňován do ostatních částí mozku. Jeho biosyntéza probíhá enzymatickou reakcí z esenciální aminokyseliny L-tryptofanu ve dvou krocích: Nejprve pomocí tryptofan hydroxylázy vzniká 5-hydroxytryptofan

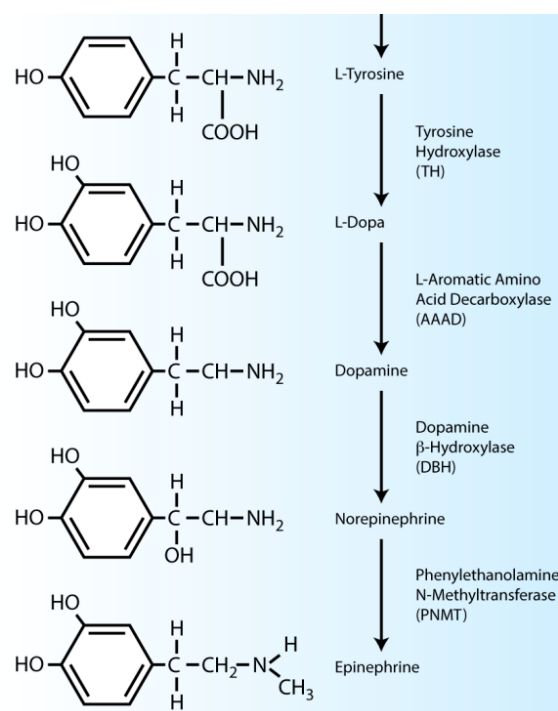
(5-HTP), v druhém kroku pak dekarboxyláza aromatických aminokyselin dekarboxyluje postranní řetězec 5-HTP na serotonin. Existuje 14 podtypů serotoninových receptorů řazených do 7 skupin: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, a 5-HT<sub>7</sub>.

## 2.2. Noradrenalin

Jeho název, pocházející z latiny, znamená u/blízko ledvin (jeho druhý název norepinefrin má stejný význam, ale pochází z řečtiny). Řadí se mezi katecholaminy. Hlavní funkcí noradrenalinu je krátkodobé zvyšování aktivity celého těla. Zvyšuje srdeční tep a krevní tlak vazokonstrikcí v kosterních svalech, tím zvyšuje jejich oksyličování. Aktivuje rozklad glykogenu na monosacharidy. Jeho uvolňování je nejnižší ve spánku a nejvyšší během stresových situací nebo v nebezpečí během tzv. poplachové reakce (fight-or-flight response). Biosyntéza noradrenalinu v těle probíhá v dřeni nadledvin a v postgangliových neuronech v sérii enzymatických reakcí (viz. Obr.1). V CNS je pak produkován v locus coeruleus, ležícím ve Varolově mostu. Váže se na adrenergní receptory  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  a  $\beta_2$ .

## 2.3. Dopamin

Stejně jako noradrenalin patří dopamin mezi katecholaminy. Jedna z dopaminových drah hraje velkou roli ve vzniku motivace, citů a v systému potěšení a odměn. Očekáváním odměn dochází ke zvýšení hladin dopaminu, může to být v reakci na různé aktivity nebo vlivem požití drog. Takto navozené příjemné pocity jsou zřejmě spojené se vznikem závislosti na některých drogách. Dopamin hraje také roli v plánování a programování pohybu. V cévách brání uvolňování noradrenalinu a má tedy vazodilatační funkci. Biosyntéza dopaminu probíhá převážně v substantia nigra ve středním mozku stejnou drahou jako výše zmíněný noradrenalin (Obr.1) Váže se na své receptory D1, D2, D3, D4, D5.



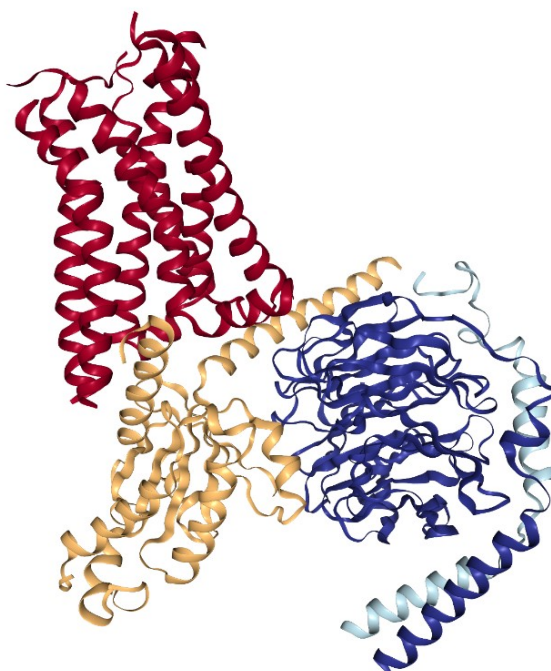
Obr. 1. Dráha biosyntézy katecholaminů. Tyrosin je v cytoplasmě hydroxylován tyrosinhydroxylázou na dihydroxyfenylalanin (DOPA). Posléze je DOPA dekarboxylázou aromatických aminokyselin přeměněn na dopamin. Ten je dále transportován do neurotransmitterových vezikul, kde je finálně hydroxylován dopamin- $\beta$ -hydroxylázou na noradrenalin. Adrenalin vzniká metylací aminoskupiny noradrenalinu. Převzato z (Végh *et al.*, 2016)



### 3. Receptory spřažené s G-proteiny – GPCRs

Jedním z důležitých prvků působení AD je jejich agonistický či antagonistický vztah k serotoninovým, noradrenalinovým a dopaminovým receptorům. S výjimkou 5-HT<sub>3</sub> receptoru, který je ligandem řízený iontový kanál, patří všechny mezi receptory spřažené s G-proteinem (GPCRs – G-protein coupled receptors). V roce 2012 obdrželi Brian Kobilka a Robert Lefkowitz za studium těchto receptorů Nobelovu cenu za chemii. GPCRs hrají významnou roli v medicíně, přibližně 34 % všech FDA (Food and Drug Administration) schválených léčiv v USA je mířeno přímo na ně, celosvětově představují tržbu přes 180 miliard amerických dolarů ročně (Hauser *et al.*, 2018).

GPCRs, jinak také nazývané 7TM receptory neboli sedmkrát procházející membránou se nacházejí pouze u eukaryot, včetně kvasinek a choanoflagellat (King, Hittinger and Carroll, 2003). Jsou metabotropní, tj. neregulují ligandem přímo iontové kanály, ale za pomoci druhých



Obr. 2 Struktura 5-HT<sub>1b</sub> receptoru (červeně) ve spřažení s G-proteinem (žlutě  $\alpha$  podjednotka, tmavě modře  $\beta$  a světle modře  $\gamma$ ). Data převzata z (ii)

poslů cytoplasmatických nebo membránových aktivují intracelulární signální dráhy, které ovlivňují otevírání a zavírání iontových kanálů, můžou však mít i jiné intracelulární cíle. Na některých synapsích může přenos signálu probíhat výhradně takto nepřímou (Nicholls *et al.*, 2013). Strukturně jsou GPCRs charakterizovány extracelulárním N-koncem, následovaným 7 transmembránovými  $\alpha$ -helixy a ukončeny intracelulárním C-koncem. Všechny 7 transmembránových šroubovic se uspořádává do terciární struktury podobné barelu, jenž má

uprostřed dutinu pro navázání ligandu (viz Obr. 2). GPCRs jsou receptory pro velmi různorodé signální molekuly, jakými jsou: biogenní aminy, puriny a deriváty nukleových kyselin, lipidy, peptidy a proteiny, odoranty, feromony, ionty (např. vápník) i na fotony v případě Rhodopsinu (Jacoby *et al.*, 2006).

Heterotrimerní G-proteiny nesou svůj název od vazby na guaninové nukleotidy a jsou tvořeny 3 podjednotkami:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , přičemž  $\beta$  a  $\gamma$  spolu tvoří pevně spojený komplex. Je známo několik subtypů každé z podjednotek (přes 20  $\alpha$ , 5  $\beta$  a 11 $\gamma$ ). Jelikož kombinace různých  $\beta\gamma$  podjednotek nemá velký vliv na přenos signálu, dělí se třídy na základě subtypu  $\alpha$  do 4 hlavních rodin:  $G_i$ ,  $G_q$ ,  $G_s$  a  $G_{12/13}$  (Strathmann and Simon, 1991).

Navázáním ligandu, agonisty na GPCR dojde k aktivaci a konformačním změnám v receptoru, které mu umožní stát se faktorem pro výměnu guaninových nukleotidů (guanine nucleotide-exchange factor GEF). GPCR pak může aktivovat  $\alpha$ -podjednotku připojeného G-proteinu, což vede k uvolnění guanosindifosfát (GDP). Na jeho místo se naváže guanosintrifosfát (GTP) neboť buňka udržuje v cytosolu poměr GTP:GDP 10:1. Tímto okamžikem disociují podjednotky G-proteinu jak od receptoru, tak od sebe samých za vzniku  $G_\alpha$ -GTP monomeru a  $G_{\beta\gamma}$  dimeru, které jsou volné pro další intracelulární signalizaci. Uvolněné GPCR se pak může znovu vázat s jiným heterotrimerním G-proteinem za vzniku nového komplexu, připraveného pro další signální transdukcii (Digby *et al.*, 2006). Signální dráhy aktivovaných podjednotek jsou rozdělené do 3 typů:

### **Signalizace $G_\alpha$ podjednotkou**

Efektorem drah  $G_{as}$  a zároveň  $G_{oi}$  je enzym adenylát cykláza (AC), který katalyzuje přeměnu adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Proteiny třídy  $G_{as}$  stimulují tuto reakci, zatímco proteiny  $G_{oi}$  inhibují AC. cAMP jakožto druhý posel ovlivňuje aktivitu iontových kanálů nebo je dále navázán na cAMP dependentní kinázu A (PKA), která tak funguje jako druhotný efektor.

Efektorem dráhy  $G_{\alpha q}$  je fosfolipáza C (izoformy se klasifikují do 6 rodin:  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$  (Schmidt *et al.*, 2004)), která katalyzuje rozštěpení fosfatidylinositol-4,5-bifosfátu (PIP<sub>2</sub>) na 2 druhé posly: inositol-1,4,5-trisfosfát (IP<sub>3</sub>) a diacylglycerol (DAG). IP<sub>3</sub> se váže na IP<sub>3</sub> receptor  $Ca^{2+}$  kanálu endoplasmatického retikula, kde vyvolává výlev  $Ca^{2+}$ . DAG aktivuje na membráně se nacházející proteinkinázy C (PKC).

Efektory dráhy  $G_{\alpha 12/13}$  jsou 3 RhoGEF, které po alosterickém navázání aktivují malé GTPázy rodiny Rho.

### Signalizace $G_{\beta\gamma}$ komplexem

Primárními efekty  $G_{\beta\gamma}$  jsou rozličné iontové kanály ( $K^+$  a  $Ca^{2+}$ ), některé izoformy AC a fosfolipáza C (PLC)(Khan *et al.*, 2013).

### Signalizace nezávislá na G-proteinu

Aktivované GPCRs se mohou také podílet na přenosu extracelulárních signálů nezávisle na G-proteinech. Mají vazebná místa pro specifické GPCR kinázy (GRKs). Fosforylované pak na sebe váží arrestiny, které zabraňují interakci s G-proteiny. Tím dojde k inaktivaci G-proteinových drah. Aktivitou  $\alpha$  podjednotek G-proteinu dochází k hydrolyze GTP na GDP, čímž je ukončena signalizace. Toto se však děje velmi pomalu, pro zvýšení efektivity pak slouží regulátory G-proteinové signalizace (RGS), které zvyšují GTPázovou aktivitu  $\alpha$  podjednotky.

## 3.1. 5-HT receptory

5-HT receptory tvoří největší skupinu neurotransmitterových GPCRs, 13 genů kódujících receptory spřažené s 7TM proteiny. Výjimku tvoří jen 5-HT<sub>3</sub> receptor, který je ligandem řízený iontový kanál (Maricq *et al.*, 1991). Jejich přirozeným ligandem je neurotransmitter serotonin. GPCR serotoninové receptory, spolu s mnoha dalšími monoaminovými a neurotransmitterovými receptory jsou klasifikovány jako typ A – rodopsinu podobné (Fredriksson and Schiöth, 2005). Regulují vypouštění neurotransmiterů (glutamát, GABA –  $\gamma$ -aminomáselná kyselina, acetylcholin, adrenalin, noradrenalin) a hormonů (oxytocin, kortizol, kortikotropin). Mohou mít inhibiční i excitační funkci. Ovlivňují různé neurologické a biologické procesy jako jsou agrese, nevolnost, spánek, úzkost, vědomí a termoregulace. Mnoho antidepresiv, antipsychotik, anorektik a halucinogenů cílí právě na 5-HT receptory (Nichols and Nichols, 2008). Jsou rozděleny do 7 podtypů: 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>), 5-HT<sub>2</sub> (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>), 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> (5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>), 5-HT<sub>6</sub>, a 5-HT<sub>7</sub>. Klasifikovat je můžeme do skupin dle jejich primárního signalizačního mechanismu, tedy zda jsou spřažené s  $G_{\alpha q}$ ,  $G_{\alpha s}$  nebo  $G_{\alpha i}$  G-proteiny. Pomineme v tomto případě nové poznatky o tzv. funkční selektivitě, tedy že receptory mohou být spřažené ne pouze s jedním typem G-proteinu, ale různými typy intracelulárních signálních molekul (Kenakin, 2004; Mailman, 2007; Beaulieu, 2016).

### 3.1.1. Receptory spřažené s $G_{\alpha q}$

#### 5-HT<sub>2A</sub> receptor

Tento receptor je hlavním cílem serotonergních psychedelických drog jako je LSD, hraje však i roli v působení antipsychotických drog. Nalézá se ve všech částech neokortexu, nejvíce ve frontální a temporální oblasti (Wong *et al.*, 1987), na neuronu pak hlavně na postsynaptické části. Krátkodobé vystavení agonistovi má za následek desenzitizaci fosfoinositidové hydrolýzy (Gray *et al.*, 2001). V periferní nervové soustavě (PNS) jsou 5-HT<sub>2A</sub> receptory exprimovány na několika kardiovaskulárních tkáních, s rozličnými funkcemi.

#### 5-HT<sub>2B</sub> receptor

Nejvíce se nachází v játrech, ledvinách, méně pak v plicích a kardiovaskulárních tkáních, v mozku pouze limitně (Bonhaus *et al.*, 1995). Reguluje koordinaci správné tvorby a funkce srdce a mozku ve vývoji. Jeho funkcí je také regulace výlevu serotoninu pomocí serotoninového transportéru (SERT), čímž udržuje hladinu serotoninu v krvi na normální fyziologické úrovni (Callebert *et al.*, 2006).

#### 5-HT<sub>2C</sub> receptor

Prvotně nazvaný 5-HT<sub>1C</sub> receptor, avšak objev nových 5-HT receptorů vedl k jejich rozřazení do rozdílných podtypů podle spřažených G-proteinů a sekvence homologů, byl tedy překlasifikován na 5-HT<sub>2C</sub> receptor (Humphrey, Hartig and Hoyer, 1993). Je silně exprimován v choroidním plexu. V aktivovaném stavu inhibuje výlev dopaminu a noradrenalinu. Díky této funkci je cílem různých SSRI, SNRI a jiných atypických antidepresiv. Reguluje náladu, úzkost, jezení a reprodukční chování. V nedávné době byla objevena jeho krystalická struktura, což může vést k výzkumu nových, přesněji fungujících léčiv (Peng *et al.*, 2018).

### 3.1.2. Receptory spřažené s $G_{\alpha s}$

#### 5-HT<sub>4</sub> receptor

V CNS je exprimován v bazálních gangliích, kortexu, hipokampu a v substantia nigra. Aktivace 5-HT<sub>4</sub> receptorů způsobuje dlouhotrvající zvýšení excitability v CA1 oblasti hipokampu inhibicí Ca<sup>2+</sup> sensitivních K<sup>+</sup> kanálů. Specifičtí agonisté mohou efektivně zlepšit učení a paměť u animálních modelů (Lamirault and Simon, 2001; Lelong, Dauphin and Boulouard, 2001). V PNS hraje významnou roli v enterochromaffinových buňkách a v enterických neuronech, kde napomáhá výlevu acetylcholinu a tím relaxaci střeva.

## **5-HT<sub>6</sub> receptor**

Je téměř výhradně exprimován v CNS, nejvyšší koncentrace jsou ve striatum, nucleus accumbens, kortexu, v menší míře pak v hipokampu, talamu, hypotalamu, amygdale. Na neuronech ho najdeme v postsynaptické oblasti. Blokace 5-HT<sub>6</sub> receptoru zvyšuje cholinergní neurotransmisi. Antagonisté zvyšují výlev glutamátu v kortexu, zatímco agonisté v hipokampu. SSRIs ztrácí efekt blokací antagonistou, agonista tedy v animálních modelech vykazuje antidepresivům podobné účinky (Svenningsson *et al.*, 2007; Wesolowska and Nikiforuk, 2007).

## **5-HT<sub>7</sub> receptor**

Je exprimován v hypotalamu, talamu, hipokampu a kortexu, v periferních cévách pak způsobuje relaxaci hladkého svalstva. 5-HT<sub>7</sub> receptor je spojen s termoregulací, učením, pamětí a cirkadiánním rytmem. Může být také účastníkem v regulaci nálady, což by mohlo nastiňovat jeho budoucí význam pro léčbu deprese (Hedlund and Sutcliffe, 2004; Naumenko *et al.*, 2014).

### **3.1.3. Receptory spřažené s G<sub>ai</sub>**

#### **5-HT<sub>1A</sub> receptor**

5-HT<sub>1A</sub> receptor byl jako první naklonován a charakterizován. Stejně jako ostatní 5-HT<sub>1</sub> receptory se vyznačuje vysokou afinitou k 5-HT. Nachází se na pre- i postsynapticky v mozku, v obou místech jeho aktivace vede k hyperpolarizaci a tím zmenšené míře vzniku akčních potenciálů (AP). Snižuje krevní tlak a srdeční tep stimulací bloudivého nervu. 5-HT<sub>1A</sub> receptory silně exprimují v neokortexu, hipokampu, septu, amygdale a v rafeálních jádrech, v menším množství i v bazálních gangliích a talamu. V rafeálních jádrech působí jako somatodendritické autoreceptory. Hraje důležitou roli v léčbě úzkosti, deprese, schizofrenie, Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby.

#### **5-HT<sub>1B</sub> receptor**

Nachází se v neokortexu, bazálních gangliích, striatu a hipokampu. V mozku jsou 5-HT<sub>1B</sub> receptory převážně presynaptické a lokalizované na axonových zakončeních (Boschert *et al.*, 1994). Hraje roli v učení a paměťových procesech. Podobně jako 5-HT<sub>1A</sub> receptor je cílem některých SSRI. Jeho funkce záleží na jeho lokalizaci, v neokortexu jako postsynaptický receptor inhibuje výlev dopaminu, v bazálních gangliích a striatu jako autoreceptor inhibuje výlev serotoninu. Mimo mozek má vaskulární účinky, pulmonální vazokonstrikci.

## **5-HT<sub>1D</sub> receptor**

5-HT<sub>1D</sub> receptor se nachází převážně v bazálních gangliích a v substantia nigra. Byl identifikován jako cíl léku proti migréně sumatriptanu a triptanových léčiv druhé generace zlomiptripanu, rizatriptanu a naratriptanu. Postihuje lokomoci a úzkost.

## **5-HT<sub>1E</sub> receptor**

Přestože byl nalezen u lidí a morčat, u potkanů a myší chybí (Bai *et al.*, 2004). Funkce 5-HT<sub>1E</sub> receptoru je dodnes neznámá, především z důvodu neexistence ligandů pro něj specifických. Jeho nejvyšší denzita je v hipokampu, mohl by hrát roli v paměťových procesech.

## **5-HT<sub>1F</sub> receptor**

Pomocí autoradiografického mapování [3H]sumatriptanem v částech postmortem lidských mozků byla odhalena exprese 5-HT<sub>1F</sub> receptoru v substantia nigra a globus pallidus, tyto výsledky korelovaly s podobnou studií na makacích rhesus (Lindhe *et al.*, 2011). Trvá zájem o vývoj selektivních 5-HT<sub>1F</sub> agonistů jako možných léků akutní migrény bez koronární vazokonstrikce.

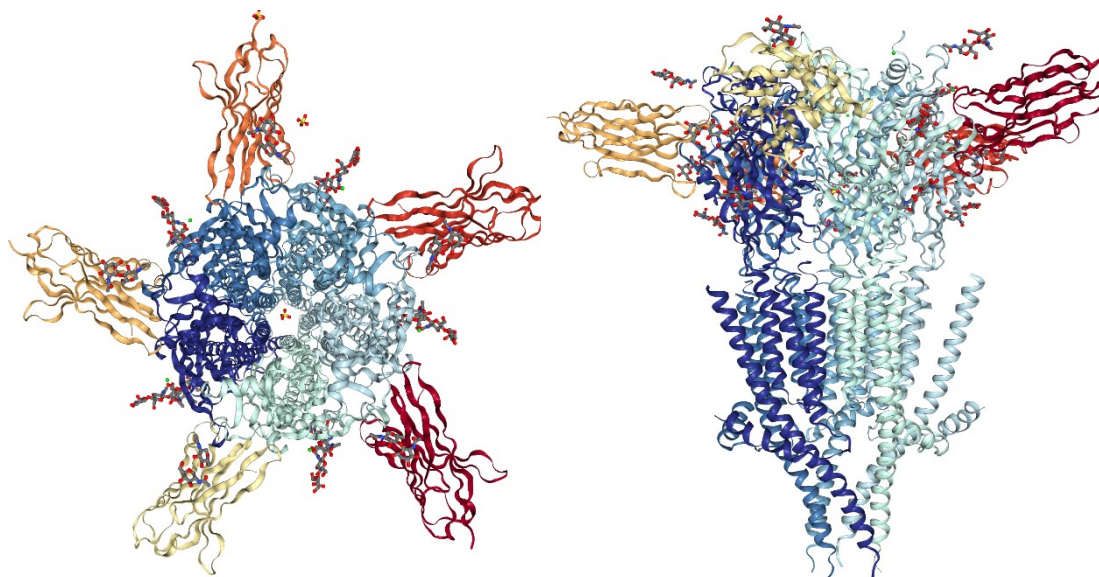
## **5-HT<sub>5A</sub> (a 5-HT<sub>5B</sub>) receptory**

Přestože byly naklonovány 2 5-HT<sub>5</sub> receptory, u lidí byl izolován pouze 5-HT<sub>5A</sub>. U myší a potkanů byla exprimována funkční izoforma 5-HT<sub>5B</sub>, u lidí je jeho kódovací sekvence přerušena stop kodony. V CNS se nachází v čichovém bulbu, neokortexu a mediální habenule (Waeber *et al.*, 1999). Lokalizace v mozku napovídá, že by mohl hrát roli v kontrole cirkadiálních rytmů, nálady a vnímání. Přesto se o něm kvůli nedostatku pro něj specifických agonistických a antagonistických ligandů moc neví.

### **3.1.4. 5-HT<sub>3</sub> receptor**

5-HT<sub>3</sub> receptor se strukturně i funkčně liší od všech ostatních serotoninových receptorů, protože jako jediný není GPCR. Patří do cystein-loop superfamily ligandem řízených iontových kanálů kam spadají i nikotinový acetylcholinový, glycinový a GABA<sub>A</sub> receptory (Lester *et al.*, 2004). 5-HT<sub>3</sub> receptory zprostředkovávají rychle aktivující se, desenzitizující vnitřní proud, který je tvořen převážně Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup> ionty. Tyto receptory se skládají z 5 pseudosymetrických podjednotek, které obklopují centrální iontový kanál, podjednotky mohou být buď stejné (homopentamerické 5-HT<sub>3A</sub>) nebo jiné (heteropentamerické 5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>3B</sub>). Nacházejí se PNS i CNS, presynapticky i postsynapticky. V PNS hrají roli v gastrointestinálním traktu,

v enterickém nervovém systému, a v urinárním traktu. V CNS se nachází v mnoha oblastech, kterými jsou kortex, hipokampus, substantia nigra, nucleus accumbens a nejvíce v mozkovém kmeni. Terapeutické využití 5-HT<sub>3</sub> receptorů je zatím omezeno na kontrolu chemoterapií indukovaného zvracení a syndromu dráždivého střeva (Thompson and Lummis, 2006).

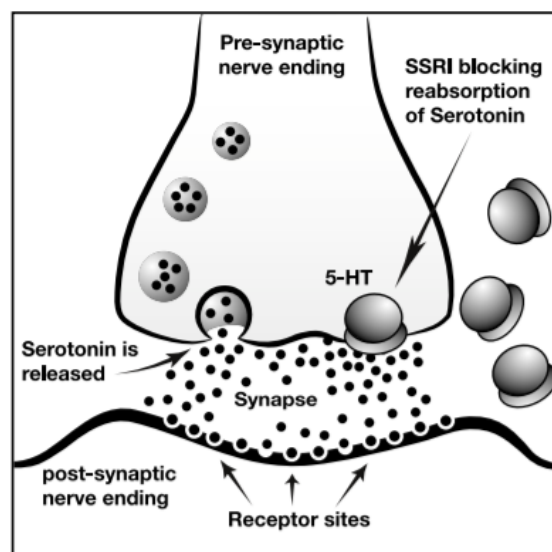


Obr. 3 Struktura 5-HT<sub>3</sub> receptoru ze shora (vlevo) a ze strany (vpravo). Data převzata z (ii)

#### 4. SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SSRI jsou druhem léčiv užívaným na léčbu klinické deprese (MDD – major depressive disorder) a úzkostných poruch. V současnosti patří mezi nejčastější typy antidepresiv a jejich využívání každoročně roste (Gao *et al.*, 2013; Gualano *et al.*, 2014). Jejich účinnost však často nedosahuje vysoké míry a vedlejší účinky mohou převážit nad terapeutickými (Jakobsen *et al.*, 2017). Specifikem SSRI je jejich vysoká afinita k serotoninovému transportéru.

Mechanismem účinku SSRI je, jak z názvu vyplývá, zabránění zpětnému vychytávání serotoninu. Akční potenciál vyvolá uvolnění neurotransmiteru do synaptické štěrbin, kde difunduje ke svým receptorům. Po jejich aktivaci je přenos signálu ukončen serotoninovým transportérem (SERT, 5-HTT), který přijímá 5-HT zpět do presynaptického



Obr. 4. Schématicky znázorněný mechanismus účinku SSRI. Převzata z (Lattimore *et al.*, 2005)

serotoninovým transportérem (SERT, 5-HTT), který přijímá 5-HT zpět do presynaptického

neuronu, kde je zabalen do synaptických vezikul k opětovnému použití, nebo je degradován pomocí enzymu monoaminoxidázy (MAO). SSRI se naváží na SERT, čímž dojde k jeho inhibici. Je tak zastaven koloběh 5-HT, který se v synaptické štěrbině hromadí a může znovu signalizovat svým receptorům. Toto vede ke krátkodobému zvýšení 5-HT signalizace. Na vysokou koncentraci 5-HT reagují presynaptické 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptory snížením aktivace neuronu, což má za následek i sníženou serotoninovou signalizaci (Stahl, 1998). Po čase však dochází k desenzitizaci a down-regulaci presynaptických 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorů a hladina serotoninu se dostává do terapeutických hladin. Tento časový posun je typický pro antidepressivní účinek SSRI.

#### 4.1. Serotoninový transportér – SERT

SERT je sodíkový symportér neurotransmiterů (NSS), kam patří také ostatní monoaminové transportéry (dopaminový – DAT a noradrenalinový – NET). Vzhledem k tomu, že je regulovaný fosforylací/defosforylací, řadí se mezi fosfoproteiny. Je kódován genem SLC6A4 a skládá se z 12 transmembránových  $\alpha$ -helixů (Bröer and Gether, 2012; Fenollar-Ferrer *et al.*, 2014). Má centrální vazebné místo pro navázání ligandu, ale také jedno nebo více vazebných míst alosterických, lokalizovaných na extracelulární části transportéru (Kortagere *et al.*, 2013). Navázání na alosterická vazebná místa jako takové nevyvolá inhibici, ale stericky zabrání oddělení ligandu od centrálního vazebného místa, čímž sníží disociaci. V nedávné době byla vyřešena krystalografická struktura SERT, která toto potvrdila. Dostali jsme tak nový náhled na mechanismus účinku antidepressiv a tato studie nám dala možnost pro vývoj nových molekul, zaměřených na centrální a alosterické vazebné místa (Coleman, Green and Gouaux, 2016). Podobně jako 5-HT se SERT nachází nejvíce v rafeálních jádrech, na neuronu ho pak najdeme v perisynaptické části axonového zakončení. Samotný přenos probíhá nejdříve navázáním Na<sup>+</sup>, následovaným 5-HT a konečně Cl<sup>-</sup> na transportér, což umožňuje konformační změnu a 5-HT může být vypuštěn do intracelulárního prostoru. Mutace v lidském SERT vede ke vzniku psychických poruch a autismu (Zhang, Turk and Rudnick, 2016).

Dosud nedostatečně prozkoumaným mechanismem je down-regulace exprese povrchového SERT, které vede ke změně v hladině 5-HT. Na transportéru se nachází několik míst pro fosforylaci, tou dochází k jeho internalizaci. Aktivace nebo inhibice kináz PKC, CaMKII (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin dependentní kináza II), p38MAPK (p38 mitogenem aktivovaná protein kináza) má vliv na funkci a přesun SERT (Sørensen, Strømgaard and Kristensen, 2014). Studie zjistila, že samotný 5-HT hraje roli v regulaci SERT, může tak částečně regulovat vlastní aktivitu. 30-60 minut po aplikaci 5-HT substrátu dochází k prudkému snížení povrchové



exprese SERT (Jørgensen, Christensen and Gether, 2014). Také dlouhodobé užívání SSRI, fluoxetinu nebo fluvoxaminu, vede k down-regulaci exprese SERT, u jiných typů antidepresiv tento jev nebyl pozorován (Benmansour *et al.*, 1999; Descarries and Riad, 2012).

## **4.2. Vedlejší účinky**

Vzhledem k podobnému mechanismu působení všech SSRI jsou i některé jejich vedlejší účinky podobné. Mezi ně můžeme zařadit: nespavost, pocit sucha v ústech, nadměrné pocení, nevolnost, průjem, závrať, bolest hlavy, sexuální dysfunkci. Někteří pacienti nemusí tyto projevy pociťovat vůbec. Studie o dlouhodobém užívání antidepresiv ukázala, že projev těchto vedlejších účinků je vyšší u pacientů mladších, s těžší formou deprese, pacientů s dalšími psychickými poruchami, vyšší dávkou antidepresiv nebo kratší dobou užívání (Bet *et al.*, 2013).

### **4.2.1. Serotoninový syndrom**

Tento syndrom není typický pouze pro SSRI, ale i pro jiná antidepresiva (MAOI, TCA, SNRI) a ostatní serotonergní léčiva a látky (např. stimulanty, psychedelika). Serotoninový syndrom představuje širokou skupinu symptomů, od mírných až po život ohrožující. Může nastat po terapeutickém užívání serotonergních léčiv, záměrném předávkování nebo nejčastěji po užití 2 různých serotonergních léčiv fungujících na základě jiného mechanismu. Mnoho běžně užívaných léků může mít podíl na vzniku tohoto syndromu, je tedy žádoucí, aby se o něm zvýšila povědomost a tím se zabránilo takovéto morbiditě a mortalitě. Symptomy se zpravidla začínají objevovat po 24 hodinách. Mezi tuto širokou škálu symptomů v závislosti na závažnosti patří u mírných forem zvýšený tlak, tachykardie, tremor, myoklonus, rozšíření zorniček. Pacienti se střední závažností mají předešlé příznaky a navíc rozrušení, přehřátí (40 °C) a hypervigilitu. V závažných případech mají všechny předchozí příznaky, přehřátí vyšší než 41,1 °C, výrazný pokles i nárůst krevního tlaku a tepové frekvence, delirium. V těchto případech, kdy je velmi často jednou z příčin inhibitor monoaminoxidázy (MAOI) (Gillman, 1999), může dojít ke komplikacím ve formě záchvatu, metabolické acidózy, selhání ledvin, selhání plic, kómatu a konečně smrti (Volpi-abadie, Kaye and Kaye, 2013).

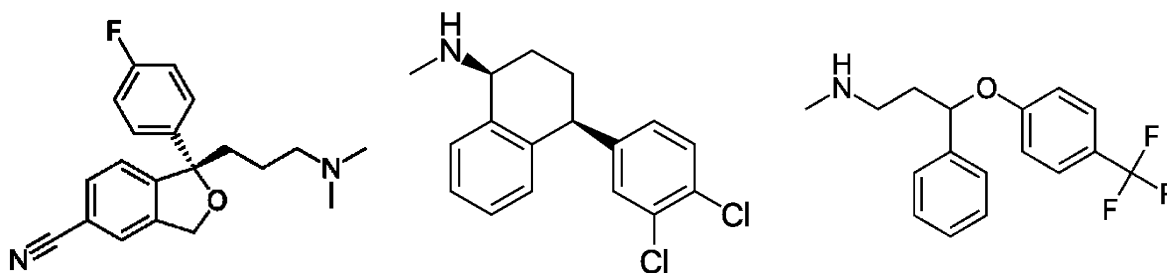
Mechanismem serotoninového syndromu je abnormálně vysoká míra aktivace 5-HT receptorů (postsynaptické 5-HT<sub>1A</sub> a především 5-HT<sub>2A</sub>) jak v CNS, tak na periférii. Žádný z receptorů není samostatně zodpovědný za vývoj tohoto syndromu, nicméně studie ukazují, že 5-HT<sub>2A</sub> receptor k tomu podstatně přispívá (Nisijima *et al.*, 2001; Oekelen *et al.*, 2003). Ošetření zahrnuje odstranění pozitivních serotonergních látek, poskytnutí paliativní péče, podání 5-HT<sub>2A</sub> antagonistů, kontrolu přehřátí a jiných abnormalit (Boyer and Shannon, 2005).

### 4.2.2. Syndrom z vysazení antidepresiv

Po přerušení nebo redukcí užívání antidepresiv u některých pacientů dochází k rozvoji rozličných symptomů anglicky hromadně nazývaném antidepressant discontinuation syndrom (ADS). Tento stav obvykle začíná 3 dny po přerušení a trvá až 2 týdny. Symptomy jsou: nespavost, nevolnost, letargie, bolest hlavy, chřipce podobné příznaky, třes, rozmazané vidění, slabost, tinnitus, porucha rovnováhy, úzkost, panika, mánie, amnézie, vizuální a zvukové halucinace, psychóza a další (Fava and Belaise, 2015).

Základní mechanismy ADS jsou dva, hyperserotonergie a hyposerotonergie. Dlouhodobým působením antidepresiv jsou down-regulovány presynaptické 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptory. Po vysazení antidepresiv dochází ke snížení koncentrace 5-HT v blízkosti těla neuronu, což spolu s down-regulovanými 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptory vede k velkému zvýšení výlevu 5-HT. Tím nastává hyperserotonergie, nadměrně se aktivují postsynaptické 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptory, které rozruší cirkadiální rytmy a způsobí další neurologické změny vedoucí k projevu symptomů. Na druhou stranu u hyposerotonergie dochází po vysazení antidepresiv k postupnému obnovení aktivity SERT, který začíná znovu vychytávat 5-HT. Sníží se hladina 5-HT v synapsi a tím se redukuje aktivita postsynaptických 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptorů. Zvýšená aktivita MAO, typická pro depresi, dále ovlivňuje tuto mezihru hyperserotonergie a hyposerotonergie. ADS může nastat u léčby pomocí SSRI, SNRI, TCA a některých atypických antidepresiv (Harvey and Slabbert, 2014).

### 4.3. Vybraní zástupci SSRI



Obr. 5. Chemická struktura popisovaných SSRI, zleva: escitalopram, sertralín, fluoxetin. Převezato z (iii)

#### Escitalopram

Escitalopram, komerčně známý např. také jako CipraleX a Lexapro, je S-enantiomerem citalopramu, dříve uvedeného léčiva. Je používán především na léčbu MDD a generalizované úzkostné poruchy. Z dnes dostupných SSRI má největší afinitu k SERT proti NET, tedy i menší vedlejší účinky proti jiným, méně selektivním SSRI. To je způsobeno tím, že se na SERT váže jak centrálně, tak alostericky. V nedávné době byl součástí studie, která prohloubila naše

znalosti struktury SERT a pomohla tak k většímu porozumění mechanismu účinku antidepresiv jako takových (Coleman, Green and Gouaux, 2016). Studie prováděné na mladistvých i dospělých potvrdily jeho účinnost proti placebo a byl označen za vhodný k dlouhodobému užívání. Vedlejšími účinky byly nespavost, nevolnost, zvracení, průjem, bolest hlavy, nebyly však příliš markantní (Findling, Robb and Bose, 2013; Pastoor and Gobburu, 2014). V jiné studii však proti placebo neobstál (Mischoulon *et al.*, 2014). Předávkování escitalopramem má poměrně malé následky, jakými jsou rozrušení a tachykardie.

### **Sertralin**

Komerčně známý jako Zoloft patří k nejprodávanějším antidepresivům. Je předepisován na léčbu MDD, obsedantně kompulzivní poruchy, panické poruchy a sociální fobie. Jeho efektivita je srovnatelná s ostatními SSRI. Jeho psychiatrické nežádoucí účinky jsou proti ostatním SSRI vyšší. Zajímavostí je, že proti většině ostatních antidepresiv má poměrně vysokou afinitu k dopaminovému transportéru (větší než například kokain)(Tatsumi *et al.*, 1997). Při vysokých dávkách tak je schopen inhibovat DAT. To je důležité, neboť dopamin hraje určitou, zatím nepříliš známou, roli v MDD (Dunlop and Nemeroff, 2007). Bývá také proto někdy označován jako SDRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu. Akutní předávkování sertralinem je provázeno zvracením, letargií, ataxií, tachykardií a záchvaty. Podobně jako ostatní SSRI je jeho toxicita při předávkování poměrně malá (White, Litovitz and Clancy, 2008).

### **Fluoxetin**

Známý pod obchodními názvy zejména jako Prozac a Sarafem. Předepisuje se na léčbu MDD, obsedantně kompulzivní poruchy, bulimie, panické poruchy a premenstruační dysforické poruchy. Ve srovnání s ostatními SSRI způsobuje nespavost a rozrušení. Fluoxetin byl prvním SSRI, který dosáhl požadované klinické efektivity a zároveň byl uznán za bezpečný pro užívání (Perez-Caballero *et al.*, 2014). V USA patří již dlouhou dobu mezi nejprodávanější SSRI, jeho užíváním a následným zbavováním se ho se dá vysvětlit jeho přítomnost v řekách, kde kontaminuje vodu (Hughes, Kay and Brown, 2013). To může mít vliv na chování vodního zvířectva (Barry, 2014; Martin *et al.*, 2017). Další zajímavostí pak je, že fluoxetin společně se sertralinem, citalopramem a escitalopramem jsou jediná antidepresiva, která jsou americkou FAA (Federal Aviation Administration) povolena k užívání pilotům (iiii).

## 5. SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SNRI patří mezi dnes hojně využívaná léčiva, předepisovány jsou na léčbu MDD, obsedantně kompulzivní poruchy, hyperkinetické poruchy, neuropatické bolesti a fibromyalgie. Jsou poměrně nové, jejich první uvedení na trh bylo v 90. letech minulého století, spolu s SSRI se tak řadí mezi tzv. antidepresiva druhé generace. Na rozdíl od SSRI, které inhibují specificky SERT, je jejich funkcí inhibice SERT a NET. Tato dvojí polarita poskytuje výhody proti jiným druhům antidepresiv, protože mohou léčit větší množství symptomů. Jejich efektivita je srovnatelná s tricyklickými antidepresivy (TCA) a vyšší než SSRI. Tím, že se neváží na muskarinové, histaminové a  $\alpha_1$  adrenergní receptory a neovlivňují aktivitu monoaminoxidáz mají poměrně nižší nežádoucí účinky. Ty jsou srovnatelné s SSRI a nižší než u TCA (Lambert and Bourin, 2002). Metaanalýza srovnávající studie SSRI a SNRI potvrdila vyšší účinnost SNRI, tento rozdíl v efektivitě však nebyl zvláště výrazný (Papakostas *et al.*, 2007). Hlavním mechanismem účinku SNRI je zabránění zpětného vychytávání 5-HT a NA inhibicí SERT, respektive NET. Princip inhibice noradrenalinového transportéru se nijak neliší od toho serotoninového, popsaného v kapitole 4.

### 5.1. Noradrenalinový transportér – NET

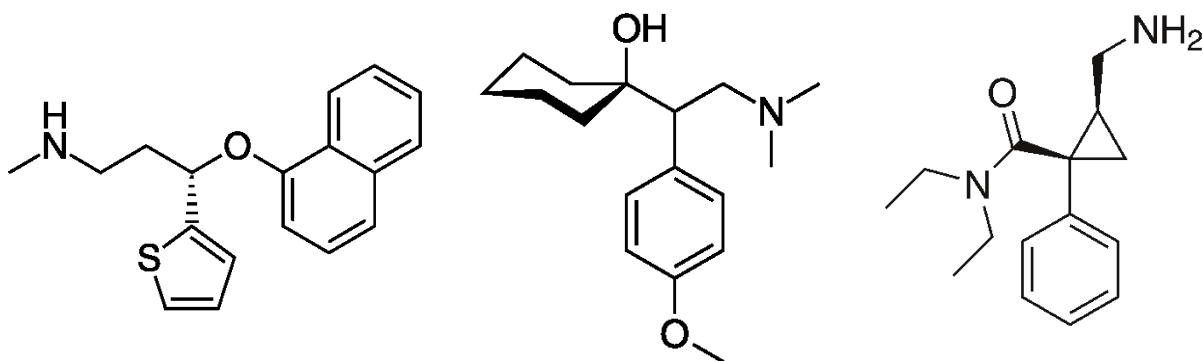
Je kódován genem SLC6A2 a patří mezi monoaminové transportéry (spolu s SERT a DAT). Jeho struktura se tedy výrazně neliší od serotoninového transportéru, popsaného v podkapitole 4.1. Z rodiny SLC6 transportérů je nejpříbuznější s DAT, 78 % jejich aminokyselinových sekvencí je totožných. Jak NET tak DAT mohou přenášet noradrenalin i dopamin (Giros *et al.*, 1994). Nachází se na tělech (pouze intracelulárně), axonech (na endozomálních strukturách (Sager and Torres, 2011)) i dendritech noradrenergních neuronech tedy nejvíce v locus coeruleus. Není přítomen na neuronech obsahujících dopamin a noradrenalin (Schroeter *et al.*, 2000). NET je regulován množstvím intracelulárních signálních molekul. Nejčastější je fosforylace proteinkinázou C (PKC reguluje všechny monoaminové transportéry) a cAMP/PKA, vedoucí k menší expresi transportéru na povrchu buňky a tím mění jeho funkci (Mandela and Ordway, 2006) Fosforylace na c-GMP dependentní kinázou u člověka nemá žádnou funkci (Bryan-Lluka, Paczkowski and Bönisch, 2001).

### 5.2. Vedlejší účinky

Vzhledem k tomu, že SNRI inhibují serotoninový transportér podobně jako SSRI, je velká část jejich nežádoucích účinků stejně tak podobných. Mezi ty nejčastější řadíme ztrátu chuti k jídlu, nespavost, únava, bolest hlavy, zvýšení myšlenek na sebevraždu a sexuální dysfunkci. Zvýšení

koncentrace noradrenalinu může vést k vyššímu krevnímu tlaku a tepové frekvenci. Jako u SSRI může při předávkování nebo při požití různých serotonergních látek dojít k projevu serotoninového syndromu. Při vysazení SNRI může nastat ADS.

### 5.3. Vybraní zástupci SNRI



Obr. 6. Chemická struktura popisovaných SNRI, zleva: duloxetin, venlafaxin, milnacipran. Převzato z (iii)

#### Duloxetin

Prodáváný pod názvem Cymbalta je využíván pro léčbu MDD, úzkostné poruchy, fibromyalgie a neuropatické bolesti. Obsahuje strukturální motiv s vysokou afinitou k vázání monoaminových transportérů. Tento motiv se nachází u některých SSRI (fluoxetin, paroxetin) a zároveň NRI (reboxetin). To by mohlo vysvětlovat povahu duloxetinu jako antidepresiva, možného inhibice SERT a NET (v menší míře i DAT) (Boot *et al.*, 2005). Mezi jeho typické vedlejší účinky patří nevolnost, nespavost a závrať. Ve studii na zdravých lidech byla prokázána jeho schopnost inhibovat serotoninový a noradrenalinový transportér (efektivita byla vyšší než u escitalopramu) (Chappell *et al.*, 2014).

#### Venlafaxin

Komerčně známý jako Effexor. Předepisuje se na léčbu MDD, úzkostné poruchy, panické poruchy a sociální fobie. Blokuje klasicky SERT a NET, ve velkých dávkách ale i DAT (Keri and M, 2001). Strukturálně je podobný opioidnímu analgetiku tramadolu. V těle je metabolizován na desvenlafaxin – látku, která se také užívá jako antidepresivum. Jeho nežádoucí účinky čítají bolest hlavy, nespavost, pocit sucha v ústech, slabost, nadměrné pocení a další. Metaanalýza více jak 100 studií 12 různých antidepresiv nové generace přinesla závěr, že venlafaxin je sice vysoce účinný, ale vhodnost pro pacienty je poměrně nízká (Cipriani *et al.*, 2009). Proti TCA a MAOI má sice nižší míru sebevražedných předávkování, avšak vyšší než veškeré SSRI (White, Litovitz and Clancy, 2008).

## Milnacipran

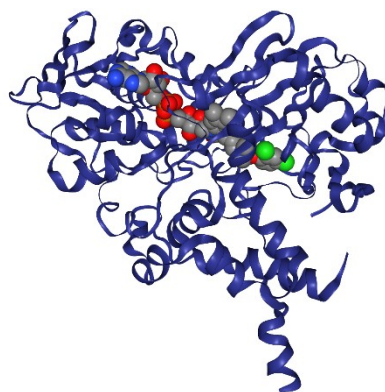
Jeho obchodní názvy jsou Ixel, Savella. Používá se na klinickou léčbu fibromyalgie a MDD (není však celosvětově povolený). Mezi jeho vedlejší účinky se řadí nevolnost, bolest hlavy, zácpa, nespavost, zvýšení srdečního rytmu, sexuální dysfunkce. Poměrně nedávno byl jeho levotočivý enantiomer levomilnacipran označen jako potenciální lék na Alzheimerovu chorobu. Metaanalýza 16 randomizovaných studií došla k závěru, že není statisticky znatelný rozdíl v efektivitě a toleranci milnacipranu s jinými antidepresivními léčivy (Nakagawa *et al.*, 2009).

## 6. MAOI – inhibitory monoaminoxidázy

Inhibitory monoaminoxidáz (MAOI) patří společně s tricyklickými antidepresivy (TCA) k prvním klinicky používaným antidepresivům. Prvním objeveným MAOI antidepresivem byl v roce 1952 iproniazid. Tato látka byla nejdříve používána při léčbě tuberkulózy. Přestože se ukázala jako neefektivní, pacienti po jejím požití pocítovali úlevu od těžkých psychických stavů, ve kterých se nacházeli (Yanez *et al.*, 2012). Kvůli své vysoké toxicitě, přesněji hepatotoxicitě, se iproniazid a další deriváty hydrazinu dnes již nepoužívají. Aby se zabránilo těmto nežádoucím účinkům, ubírá se v současnosti vývoj nových MAOI dvěma směry. Jedním jsou reverzibilní inhibitory MAO-A, druhým pak MAOI působící pouze v mozku.

### 6.1. Monoaminoxidáza

MAO katalyzuje oxidativní deaminaci škály monoaminů. Touto reakcí vzniká peroxid vodíku, příslušný aldehyd a buď amoniak nebo substituovaný amin (v závislosti na typu katalyzované látky, zda se jedná o primární či sekundární amin). Jsou známy dva izoenzymy: MAO-A a MAO-B, které jsou ze 70 % identické. Liší se strukturně v místě poznávání substrátu a inhibitoru. Neliší se však ve svém aktivním místě, kde obsahují oba typy kovalentně



vázanou flavinovou skupinu. MAO-A katalyzuje převážně serotonin, adrenalin, noradrenalin a melatonin. MAO-B katalyzuje 2-fenyletylamin, benzylamin. Tyramin, dopamin a tryptamin jsou katalyzovány oběma izoenzymy (Kalgutkar *et al.*, 2001). MAO-A a MAO-B jsou pevně spjaty s mitochondriemi, nachází se na jejich vnější membráně. C-konec enzymu tvoří ocas, kterým se kovalentně váže na mitochondriální membránu. Ta obsahuje oba typy ve formě

dimeru. MAO je přítomna ve většině tkání, existují však rozdíly ve vzájemném poměru obou typů v závislosti na dané tkáni (v krevních destičkách je pouze MAO-B). Nejvyšší koncentrace MAO jsou v játrech a placentě, nejnižší ve slezině. V mozku je pak nejvyšší aktivita v bazálních gangliích a hypotalamu, s nižšími koncentracemi v neokortexu a mozečku.

Úlohou MAO ve tkáních, jakými jsou střeva, játra, plíce a placenta, je ochrana těla. Činí tak odstraňováním aminů z krve nebo bráněním jejich vniknutí do krevního oběhu. V hematoencefalické bariéře má MAO-B zřejmě podobnou funkci. V PNS a CNS chrání MAO-A a MAO-B neurony před exogenními aminy, ukončuje působení monoaminových neurotransmiterů a reguluje obsah jejich intracelulárních zásob (Youdim, Edmondson and

Obr. 7. Struktura lidské monoaminoxidázy A s navázaným clorgilinem. Data převzata z (ii)

Tipton, 2006). Dle monoaminové teorie je hlavní příčinou vzniku deprese snížení koncentrace serotoninu, noradrenalinu a dopaminu v mozku, což má za následek změnu jejich interakce s ostatními neurobiologickými systémy. Toto potvrzuje i fakt, že během deprese je v několika oblastech mozku o třetinu zvýšena exprese MAO-A (Meyer *et al.*, 2006). Meta-analýza 20 studií poukazuje na souvislost mezi polymorfismem genu pro MAO-B a rizikem vzniku Parkinsonovy choroby (Liu, Wang and Zhang, 2014). Monoaminoxidáza hraje také roli v procesu stárnutí. Specificky MAO-B, jehož exprese ve stáří stoupá, na rozdíl od většiny ostatní enzymatické aktivity. Naopak aktivita glutathion peroxidázy ve stáří klesá, není schopna dostatečně odbourávat peroxid vodíku vzniklý reakcí katalyzovanou MAO-B. Tyto dva faktory přispívají ke vzniku oxidativního stresu, jenž může vést k neurodegeneraci a urychlení senescence (procesu stárnutí) mozku (Nicotra *et al.*, 2004; Razygraev *et al.*, 2016).

## 6.2. Inhibice MAO

Inhibitory MAO jsou široká skupina látek vratně či nevratně inhibujících MAO-A, MAO-B nebo oba typy. Irreverzibilní MAOI se na monoaminoxidázu váží kovalentně a permanentně ji deaktivují. Aktivita MAO nemůže být obnovena, dokud tělo syntézou nevytvoří nové enzymy, to trvá i několik týdnů. Efekt inhibice tedy může přetrvávat, přestože je MAOI již odstraněn z těla (Fiedorowicz and Swartz, 2004). Reverzibilní MAOI mohou být kompetitivní, nekompetitivní či akompetitivní. Z těchto se jako léčiva používají kompetitivní. MAOI mají prokázaný terapeutický účinek při léčbě afektivních poruch, deprese, mrtvice, Alzheimerovy (Cai, 2014) a Parkinsonovy choroby (Robakis and Fahn, 2015; Stocchi, Fossati and Torti, 2015).

Antidepresivní účinky inhibitorů MAO vyplývají ze selektivní inhibice MAO-A v CNS, čímž zvyšují koncentrace serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Inhibitory MAO-B antidepresivní aktivitu postrádají, v serotonergních neuronech tak má MAO-B zřejmě za úlohu odstraňování cizorodých aminů, čímž zvyšují čistotu 5-HT dopravovaného do synaptické štěrbině. MAOI, v kombinaci s určitými jinými antidepresivy, mohou být užitečné v případě deprese rezistentní na léčbu (TRD – treatment resistant depression) (Thomas *et al.*, 2015). Podskupinou MAOI jsou reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A (RIMAs – reversible inhibitors of monoamine oxidase A). Tím, že se na MAO-A vážou nekovalentně a mohou tedy být vyvázány, dochází k potlačení nežádoucích účinků, a tedy jejich větší bezpečnosti při užívání. Proti jiným MAOI mají nižší schopnost zvýšit hladiny monoaminových neurotransmiterů, dostatečnou však pro dosažení antidepresivních účinků (Fowler *et al.*, 2009).

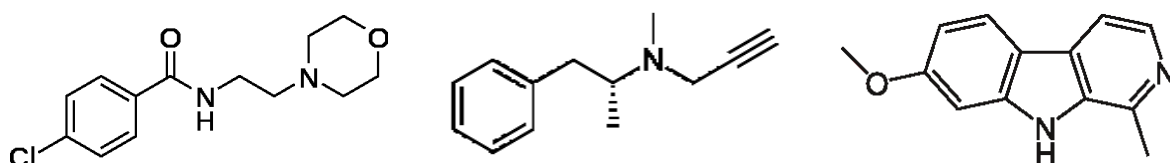
### 6.3. Vedlejší účinky

Terapie MAOI vyžaduje dodržování nízko-tyraminové diety. Tyramin je derivát tyrosinu, zvyšuje výlev noradrenalinu z axonů adrenergických neuronů a také funguje jako substrát pro noradrenalinový transportér (NET) a monoaminoxidázu, tím prodlužuje noradrenalinovou neurotransmisi. Inhibicí MAO nedochází k odbourávání tyraminu, což následně vede k velmi vysoké koncentraci noradrenalinu, který navodí nebezpečné zvýšení krevního tlaku a vazokonstrikci (Brown, Taniguchi and Yip, 1989). Krevní tlak může dosahovat hodnot nad 210 mm Hg u systolického a 120 mm Hg u diastolického. Při takto masivním zvýšení krevního tlaku dochází k hypertenzní krizi, životu ohrožujícímu stavu, který může vést k nevratnému poškození orgánů (srdce, ledviny, CNS, oči). V jídle tyramin často vzniká dekarboxylací tyrosinu navozenou fermentací. Mezi potraviny s vysokým obsahem tyraminu patří: sýry, čokoláda, alkoholické nápoje, ryby, sójová omáčka, kyselé zelí a masné výrobky. Rozdílná exprese MAO-A a MAO-B ve tkáních a nižší afinita MAO-B k tyraminu má za následek, že inhibitory MAO-B mají podstatně menší potenci k vyvolání výše zmíněných symptomů (Finberg and Gillman, 2011). Zvýšená hladina MAO-A pozorovaná v mozku u depresivních pacientů a u pacientů po léčbě SSRI (Meyer *et al.*, 2009) vedla k vývoji nových reverzibilních inhibitorů MAO-A, které nejsou asociovány s tyraminovou reakcí (Burch *et al.*, 2013).

Léčba pomocí MAOI by neměla být kombinována s antidepresivy (SSRI, SNRI, TCA) a jinými psychoaktivními substancemi. Závažné následky může mít kombinace s látkami zvyšující aktivitu serotoninu (serotoninový syndrom), noradrenalinu (hypertenzní krize) nebo dopaminu (psychóza).



## 6.4. Vybraní zástupci MAOI



Obr. 8. Chemická struktura popisovaných látek, zleva: moclobemid, selegilin, harmin. Převzato z (iii)

### Moclobemid

Prodáváný jako Amira, Aurorix, Depnil a Manerix. Je benzamid, derivát morfolinu. Patří mezi RIMA, používá se primárně na léčbu deprese a sociální fobie. Jeho antidepresivní účinky jsou srovnatelné s SSRI a TCA. Deprese je často opomíjenou součástí života lidí se stařeckou demencí způsobenou Alzheimerovou chorobou. Jednou z charakteristik Alzheimerovy choroby je degenerace locus coeruleus, primárního místa v mozku pro syntézu noradrenalinu. MAO-A je hlavním metabolickým enzymem v locus coeruleus. Moclobemid je tedy vhodným léčivem, vzhledem k jeho schopnosti ovlivňovat hladinu jak serotoninu, tak noradrenalinu (Chan-Palay, 1992; Bonnet, 2003).

### Selegilin

Nebo také L-deprenyl je substituovaný fenethylamin. Je selektivním irreverzibilním inhibítorem MAO-B užívaným pro snížení příznaků v rané části Parkinsonovy choroby. Ve vyšších dávkách ztrácí svoji selektivitu a inhibuje také MAO-A, má tedy využití i v léčbě deprese. Je studován pro svoji možnou schopnost pomáhat při odvykání kouření (Sarginson *et al.*, 2015). Při léčbě deprese je selegilin jako první antidepresivum užívaný formou transdermální náplasti (selegiline transdermal systém – STS). To nese velkou výhodu proti orálnímu podání (někteří pacienti mohou mít problém s přijímáním a absorbováním léků orálně), neboť tělo přijímá více selegilinu a méně jeho metabolitů. Také dochází ke stálému uvolňování během 24 hodin, nemusí být tedy podáván vícekrát denně (Bied, Schwartz and Kim, 2015). Studie ho označila jako bezpečný a dobře tolerovaný ve vzorku mladistvých (Delbello *et al.*, 2014).

### Harmin

Jinak nazývaný telepatin, je v přírodě se vyskytující reverzibilní inhibítor MAO-A. Jedná se o fluorescenční alkaloid ze skupiny  $\beta$ -karbolinů, jeho částečně hydrogenovanou formou je hadralin, který také vykazuje vlastnosti RIMA. Vyskytuje se v rostlinách *Peganum harmala* a

*Banisteriopsis caapi*. Je jednou ze dvou základních funkčních složek psychoaktivního nápoje ayahuasca připravovaného šamany v rituálních ceremoniích v Amazonii, druhou složkou je *N,N*-dimethyltryptamin (DMT). Harmin inhibuje MAO-A v játrech a v trávicím traktu, čímž tlumí deaminaci DMT, které může vstoupit do krevního oběhu a vyvolat své psychoaktivní účinky. Harmin sám má vliv na psychiku a chování (Brierley and Davidson, 2012).

## 7. Závěr

Deprese je vysoce komplexní porucha, která se často může svými projevy i svým původem lišit u jednotlivých pacientů. To nám také brání v lepším pochopení její podstaty, fyziopatologické příčiny vzniku deprese dosud neznáme. Přestože jsou antidepresiva prokazatelně účinná při léčbě projevů deprese, trvá nástup terapeutických účinků velmi dlouho. Zvláště v případě, že je pacient na léčbu tou danou látkou rezistentní a aby byly potlačeny projevy deprese, musí vyzkoušet několik různých typů antidepresiv, které mu navíc mohou přivodit nepříjemné nežádoucí účinky. Proto efektivita antidepresiv nedosahuje vysokých hodnot. Antidepresiva prošla od 50. let minulého století velkým vývojem a výzkum nových účinných látek stále pokračuje. Jedná se však o antidepresiva fungující na základě stále těch samých mechanismů, jenž se používají v klinické praxi dnes. Nastává tak tedy otázka, zda je výzkum nových látek, ubírající se tímto směrem, schopen poskytnout léčiva s výrazně pozitivnějšími vlastnostmi.

Na obzoru je však nová možnost léčby deprese, a to pomocí ketaminu, nekompetitivního antagonisty *N*-metyl-D-aspartát glutamátového receptoru. Jeho antidepresivní účinky nastávají velmi rychle, 2-24 hodin po podání (Mathew *et al.*, 2012; Murrough *et al.*, 2013). Fakt, že ketamin je ve velkém počtu zemí povolen a používán jako anestetikum, přispívá k zájmu o jeho možné terapeutické využití v léčbě rezistentní deprese. Studie prováděná na 67 pacientech s touto formou deprese prokázala vysoké antidepresivní účinky. Ketamin jim byl podáván dvakrát, resp. třikrát týdně po dobu až čtyř týdnů (Singh *et al.*, 2016). Tyto výsledky, jakkoliv pozitivní, jsou však jediné takto dlouho trvající a data pro srovnání dlouhodobých účinků ketaminu proti jiným antidepresivům nejsou. V nedávné době musela být přerušena studie, při níž si účastníci sami intranazálně podávali ketamin. Kvůli nekoordinovanosti pohybů nebyli schopni další aplikace. 5 účastníků muselo tuto terapii přerušit kvůli akutním problémům s tolerabilitou (Gálvez *et al.*, 2018). Od roku 2000, kdy byl poprvé zaznamenán antidepresivní efekt ketaminu až doposud nemáme dostatek dat z hlediska jeho dlouhodobého užívání. Ketamin tak zatím zůstává jako slibný adept v budoucnosti vývoje antidepresiv.

## 8. Seznam literatury

- Bai, F. *et al.* (2004) 'Molecular cloning and pharmacological characterization of the guinea pig 5-HT<sub>1E</sub> receptor', *European Journal of Pharmacology*, 484(2–3), pp. 127–139.
- Barry, M. J. (2014) 'Fluoxetine inhibits predator avoidance behavior in tadpoles', *Toxicological & Environmental Chemistry*, 96(4), pp. 641–649.
- Beaulieu, J. M. (2016) 'In vivo veritas, the next frontier for functionally selective GPCR ligands', *Methods*, 92, pp. 64–71.
- Benmansour, S. *et al.* (1999) 'Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level.', *J Neurosci.*, 19(23), pp. 10494–10501.
- Bet, P. M. *et al.* (2013) 'Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting', *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), pp. 1443–1451.
- Bied, A. M., Schwartz, T. L. and Kim, J. (2015) 'A critical appraisal of the selegiline transdermal system for major depressive disorder', *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(6), pp. 673–681.
- Bonhaus, D. W. *et al.* (1995) 'The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> (5-HT<sub>2B</sub>) receptor gene products: comparison with 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors.', *British journal of pharmacology*, 115(4), pp. 622–628.
- Bonnet, U. (2003) 'Moclobemide : Therapeutic Use and Clinical Studies', *CNS Drug Reviews*, 9(1), pp. 97–140.
- Boot, J. *et al.* (2005) 'Discovery and structure-activity relationships of novel selective norepinephrine and dual serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors', *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(3), pp. 699–703.
- Boschert, U. *et al.* (1994) 'The mouse 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor is localized predominantly on axon terminals.', *Neuroscience*, 58(1), pp. 167–182.
- Boyer, E. W. and Shannon, M. (2005) 'The Serotonin Syndrome', *New England Journal of Medicine*, 352(23), pp. 2454–2456.
- Brierley, D. I. and Davidson, C. (2012) 'Developments in harmine pharmacology — Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment', *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(2), pp. 263–272.
- Bröer, S. and Gether, U. (2012) 'The solute carrier 6 family of transporters', *British Journal of Pharmacology*, 167(2), pp. 256–278.
- Brown, C., Taniguchi, G. and Yip, K. (1989) 'The Monoamine Tyramine Oxidase Interaction', *J Clin Pharmacol*, 29(5), pp. 529–532.
- Bryan-Lluka, L. J., Paczkowski, F. A. and Bönisch, H. (2001) 'Effects of short- and long-term exposure to c-AMP and c-GMP on the noradrenaline transporter', *Neuropharmacology*,

40(4), pp. 607–617.

Burch, D. *et al.* (2013) ‘Lack of Tyramine Pressor Response Effect With Oral CX157 : A Specific Reversible MAOI’, *Clin Pharmacol Drug Dev*, 3(1), pp. 4–12.

Cai, Z. (2014) ‘Monoamine oxidase inhibitors : Promising therapeutic agents for Alzheimer ’s disease ( Review )’, *Mol Med Rep.*, 9(5), pp. 1533–1541.

Callebert, J. *et al.* (2006) ‘Evidence for a control of plasma serotonin levels by 5-hydroxytryptamine(2B) receptors in mice.’, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 317(2), pp. 724–731.

Chan-Palay, V. (1992) ‘Depression and senile dementia of the Alzheimer type : a role for moclobemide’, *Psychopharmacology*, 106, pp. 137–139.

Chappell, J. C. *et al.* (2014) ‘Effects of duloxetine on norepinephrine and serotonin transporter activity in healthy subjects’, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(1), pp. 9–16.

Cipriani, A. *et al.* (2009) ‘Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis’, *Lancet*, (373), pp. 746–58.

Coleman, J. A., Green, E. M. and Gouaux, E. (2016) ‘X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter’, *Nature*, 532(7599), pp. 334–339.

Delbello, M. P. *et al.* (2014) ‘A Double-Blind , Placebo-Controlled Study of Selegiline’, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 24(6), pp. 311–317.

Descarries, L. and Riad, M. (2012) ‘Effects of the antidepressant fluoxetine on the subcellular localization of 5-HT1A receptors and SERT’, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1601), pp. 2416–2425.

Digby, G. J. *et al.* (2006) ‘Some G protein heterotrimers physically dissociate in living cells’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(47), pp. 17789–17794.

Dunlop, B. W. and Nemeroff, C. B. (2007) ‘The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression’, *Arch Gen Psychiatry*, 64(3), pp. 327–37.

Fava, G. A. and Belaise, C. (2015) ‘Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation : A Systematic Review’, *Psychother Psychosom*, 84, pp. 72–81.

Fenollar-Ferrer, C. *et al.* (2014) ‘Structure and Regulatory Interactions of the Cytoplasmic Terminal Domains of Serotonin Transporter’, *Biochemistry*, 53, pp. 5444–5460.

Fiedorowicz, J. G. and Swartz, K. L. (2004) ‘The Role of Monoamine Oxidase Inhibitors in Current Psychiatric Practice’, *J Psychiatr Pract*, 10(4), pp. 239–248.

Finberg, J. P. M. and Gillman, K. (2011) ‘Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the “cheese effect”’, *Int Rev Neurobiol.*, 100, pp. 169–190.

- Findling, R. L., Robb, A. and Bose, A. (2013) 'Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Extension Trial', *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23(7), pp. 468–480.
- Fowler, J. S. *et al.* (2009) 'Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase-A ( RIMAs ): Robust , Reversible Inhibition of Human Brain MAO-A by CXI57', *Neuropsychopharmacology*, 35(3), pp. 623–631.
- Fredriksson, R. and Schiöth, H. B. (2005) 'The Repertoire of G-Protein-Coupled Receptors in Fully Sequenced Genomes', *Molecular Pharmacology*, 67(5), pp. 1414–1425.
- Gálvez, V. *et al.* (2018) 'Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression – the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial', *Journal of Psychopharmacology*, 32(4), pp. 397–407.
- Gao, P. *et al.* (2013) 'Increased Use of Antidepressants in Wuhan , China : a Retrospective Study From 2006 to 2012', *Medicina (Kaunas)*, 49(12), pp. 529–34.
- Gillman, P. K. (1999) 'The serotonin syndrome and its treatment', *J Psychopharmacol*, 13(1), pp. 100–109.
- Giros, B. *et al.* (1994) 'Delineation of discrete domains for substrate, cocaine, and tricyclic antidepressant interactions using chimeric dopamine-norepinephrine transporters', *Journal of Biological Chemistry*, 269(23), pp. 15985–15988.
- Gray *et al.* (2001) 'Cell-type specific effects of endocytosis inhibitors on 5-hydroxytryptamine(2A) receptor desensitization and resensitization reveal an arrestin-, GRK2-, and GRK5-independent mode of regulation in human embryonic kidney 293 cells', *Molecular Pharmacology*, 60(5), pp. 1020–1030.
- Gualano, M. R. *et al.* (2014) 'Consumption of Antidepressants in Italy : Recent Trends and Their Significance for Public Health', *Psychiatr Serv*, 65(10), pp. 12–14.
- Harvey, B. H. and Slabbert, F. N. (2014) 'New insights on the antidepressant discontinuation syndrome', *Hum Psychopharmacol*, 29(6), pp. 503–16.
- Hauser, A. S. *et al.* (2018) 'Pharmacogenomics of GPCR Drug Targets', *Cell*, 172(1–2), p. 41–54.e19.
- Hedlund, P. B. and Sutcliffe, J. G. (2004) 'Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT<sub>7</sub>receptor research', *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(9), pp. 481–486.
- Heninger, G. R., Delgado, P. L. and Charney, D. S. (1996) 'The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans', *Pharmacopsychiatry*, 29(1), pp. 2–11.
- Hughes, S. R., Kay, P. and Brown, L. E. (2013) 'Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems', *Environ. Sci. Technol*, 47(2), pp.

661–677.

Humphrey, P. P. A., Hartig, P. and Hoyer, D. (1993) 'A proposed new nomenclature for 5-HT receptors', *Trends in Pharmacological Sciences*, 14(6), pp. 233–236.

Huser, A. *et al.* (2012) 'The Serotonergic Central Nervous System of the *Drosophila* Larva: Anatomy and Behavioral Function', *PLoS ONE*, 7(10), p. e47518.

Jacoby, E. *et al.* (2006) 'The 7TM G-protein-coupled receptor target family', *ChemMedChem*, 1(8), pp. 760–782.

Jakobsen, J. C. *et al.* (2017) 'Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder . A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis', *BMC Psychiatry*, 17(1), p. 58.

Jørgensen, T. N., Christensen, P. M. and Gether, U. (2014) 'Serotonin-induced down-regulation of cell surface serotonin transporter', *Neurochemistry International*, 73(1), pp. 107–112.

Kalgutkar, A. S. *et al.* (2001) 'Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors', *Chemical Research in Toxicology*, 14(9), pp. 1139–1162.

Kenakin, T. (2004) 'Principles: Receptor theory in pharmacology', *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(4), pp. 186–192.

Keri, W. and M, P. C. (2001) 'Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression.', *CNS drugs*, 15(8), pp. 643–669.

Khan, S. M. *et al.* (2013) 'The Expanding Roles of G Subunits in G Protein-Coupled Receptor Signaling and Drug Action', *Pharmacological Reviews*, 65(2), pp. 545–577.

King, N., Hittinger, C. T. and Carroll, S. B. (2003) 'Evolution of key cell signaling and adhesion protein families predates animal origins', *Science*, 301(5631), pp. 361–363.

Kortagere, S. *et al.* (2013) 'Identification of an allosteric modulator of the serotonin transporter with novel mechanism of action', *Neuropharmacology*, 72, pp. 282–290.

Lambert, O. and Bourin, M. (2002) 'SNRIs: Mechanism of action and clinical features', *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2(6), pp. 849–858.

Lamirault, L. and Simon, H. (2001) 'Enhancement of place and object recognition memory in young adult and old rats by RS 67333, a partial agonist of 5-HT<sub>4</sub> receptors', *Neuropharmacology*, 41(7), pp. 844–853.

Lattimore, K. A. *et al.* (2005) 'Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ( SSRI ) Use during Pregnancy and Effects on the Fetus and Newborn: A Meta-Analysis', *J Perinatol*, 25(9), pp. 595–604.

Lelong, V., Dauphin, F. and Boulouard, M. (2001) 'RS 67333 and D-cycloserine accelerate

- learning acquisition in the rat', *Neuropharmacology*, 41(4), pp. 517–522.
- Lester, H. A. *et al.* (2004) 'Cys-loop receptors: New twists and turns', *Trends in Neurosciences*, 27(6), pp. 329–336.
- Lindhe, Ö. *et al.* (2011) 'Autoradiographic Mapping of 5-HT<sub>1B/1D</sub> Binding Sites in the Rhesus Monkey Brain Using [carbonyl-<sup>11</sup>C]zolmitriptan', *International Journal of Molecular Imaging*, 2011, pp. 1–6.
- Liu, Y., Wang, Z. and Zhang, B. (2014) 'The relationship between monoamine oxidase B (MAOB) A644G polymorphism and Parkinson disease risk: a meta-analysis', *Ann Saudi Med*, 34(1), pp. 12–17.
- Lopez-Munoz, F. and Alamo, C. (2009) 'Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today', *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), pp. 1563–1586.
- Mailman, R. B. (2007) 'GPCR functional selectivity has therapeutic impact', *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(8), pp. 390–396.
- Mandela, P. and Ordway, G. A. (2006) 'The norepinephrine transporter and its regulation', *Journal of Neurochemistry*, 97(2), pp. 310–333.
- Maricq, A. *et al.* (1991) 'Primary structure and functional expression of the 5HT<sub>3</sub> receptor, a serotonin-gated ion channel.', *Science*, 254(5030), pp. 432–437.
- Martin, J. M. *et al.* (2017) 'The psychoactive pollutant fluoxetine compromises antipredator behaviour in fish \*', *Environmental Pollution*, 222, pp. 592–599.
- Mathew, S. J. *et al.* (2012) 'Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression', *CNS Drugs*, 26(3), pp. 189–204.
- McGowan, K. *et al.* (1983) 'Entamoeba histolytica causes intestinal secretion: Role of serotonin', *Science*, 221(4612), pp. 762–764.
- Meyer, J. H. *et al.* (2006) 'Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain', *Arch Gen Psychiatry*, 63(11), pp. 1209–16.
- Meyer, J. H. *et al.* (2009) 'Brain Monoamine Oxidase A Binding in Major Depressive Disorder', *Arch Gen Psychiatry*, 66(12), pp. 1304–1312.
- Mischoulon, D. *et al.* (2014) 'A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) Vs. Escitalopram in Major Depressive Disorder', *J Clin Psychiatry*, 75(4), pp. 370–376.
- Murrough, J. W. *et al.* (2013) 'Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression', *Biological Psychiatry*, 74(4), pp. 250–256.
- Nakagawa, A. *et al.* (2009) 'Milnacipran versus other antidepressive agents for depression',

*Cochrane Database Syst Rev*, 8(3).

Naumenko, V. S. *et al.* (2014) 'Interplay between serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors in depressive disorders', *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 20(7), pp. 582–590.

Nicholls, J. G. *et al.* (2013) *Od neuronu k mozku*. Academia.

Nichols, D. E. and Nichols, C. D. (2008) 'Serotonin receptors', *Chemical Reviews*, 108(5), pp. 1614–1641.

Nicotra, A. *et al.* (2004) 'Monoamine Oxidase Expression During Development and Aging', *NeuroToxicology*, 25, pp. 155–165.

Nisijima, K. *et al.* (2001) 'Potent serotonin ( 5-HT ) 2A receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome', *Brain Research*, 890, pp. 23–31.

Oekelen, D. Van *et al.* (2003) 'Functional study of rat 5-HT 2A receptors using antisense oligonucleotides', *Journal of Neurochemistry*, 85, pp. 1087–1100.

Papakostas, G. I. *et al.* (2007) 'Are Antidepressant Drugs That Combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action More Effective Than the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treating Major Depressive Disorder? A Meta-analysis of Studies of Newer Agents', *Biological Psychiatry*, 62(11), pp. 1217–1227.

Parker, G. and Brotchie, H. (2010) 'Gender differences in depression', *International Review of Psychiatry*, 22(5), pp. 429–436.

Pastoor, D. and Gobburu, J. (2014) 'Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression', *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(1), pp. 121–8.

Peng, Y. *et al.* (2018) '5-HT<sub>2C</sub> Receptor Structures Reveal the Structural Basis of GPCR Polypharmacology', *Cell*, 172(4), p. 719–730.e14.

Perez-Caballero, L. *et al.* (2014) 'Fluoxetine : a case history of its discovery and preclinical development', *Expert Opin. Drug Discov.*, 9(5), pp. 567–578.

Razygraev, A. V *et al.* (2016) 'Monoamine Oxidase Activity in the Rat Pineal Gland : Comparison with Brain Areas and Alteration during Aging', *Advances in Gerontology*, 6(2), pp. 111–116.

Robakis, D. and Fahn, S. (2015) 'Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson ' s Disease', *CNS Drugs*, 29(6), pp. 433–441.

Rush, A. J. (2011) 'Star-D: Lessons learned and future implications', *Depression and Anxiety*, 28(7), pp. 521–524.

Sager, J. J. and Torres, G. E. (2011) 'Proteins interacting with monoamine transporters: Current state and future challenges.', *Biochemistry*, 50(34), pp. 7295–310.

Sarginson, J. *et al.* (2015) 'Response to Transdermal Selegiline Smoking Cessation Therapy



- and Markers in the 15q24 Chromosomal Region', *Nicotine Tob Res*, 17(9), pp. 1126–33.
- Schmidt, M. *et al.* (2004) 'Mammalian phospholipase C', *Advances in Molecular and Cell Biology*, 33, pp. 431–450.
- Schroeter, S. *et al.* (2000) 'Immunolocalization of the Cocaine- and l-Norepinephrine Transporter', *J Comp Neurol.*, 420(2), pp. 211–232.
- Singh, J. B. *et al.* (2016) 'A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression', *American Journal of Psychiatry*, 173(8), pp. 816–826.
- Sørensen, L., Strømgaard, K. and Kristensen, A. (2014) 'Characterization of intracellular regions in the human serotonin transporter for phosphorylation sites', *ACS chemical biology*, 9(4), pp. 935–44.
- Stahl, S. M. (1998) 'Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors', *Journal of Affective Disorders*, 51(3), pp. 215–235.
- Stocchi, F., Fossati, C. and Torti, M. (2015) 'Rasagiline for the treatment of Parkinson ' s disease : an update', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(14), pp. 2231–2241.
- Strathmann, M. P. and Simon, M. I. (1991) 'G alpha 12 and G alpha 13 subunits define a fourth class of G protein alpha subunits.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(13), pp. 5582–6.
- Svenningsson, P. *et al.* (2007) 'Biochemical and Behavioral Evidence for Antidepressant-Like Effects of 5-HT<sub>6</sub> Receptor Stimulation', *Journal of Neuroscience*, 27(15), pp. 4201–4209.
- Tatsumi, M. *et al.* (1997) 'Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters', *European Journal of Pharmacology*, 340, pp. 249–258.
- Thomas, S. J. *et al.* (2015) 'Combination Therapy with Monoamine Oxidase Inhibitors and Other Antidepressants or Stimulants : Strategies for the Management of Treatment-Resistant Depression', *Pharmacotherapy*, 35(4), pp. 433–449.
- Thompson, A. J. and Lummis, S. C. R. (2006) '5-HT<sub>3</sub> receptors', *Current Pharmaceutical Design*, pp. 331–345.
- Végh, A. M. D. *et al.* (2016) 'Part and Parcel of the Cardiac Autonomic Nerve System : Unravelling Its Cellular Building Blocks during Development', *J Cardiovasc Dev Dis*, 3(3), p. 28.
- Volpi-abadie, J., Kaye, A. M. and Kaye, A. D. (2013) 'Serotonin Syndrome', *Ochsner journal*, 13(4), pp. 533–540.
- Waeber, C. *et al.* (1999) 'Increased Exploratory Activity and Altered Response to LSD in Mice Lacking the 5-HT<sub>5A</sub> Receptor', *Response*, 22, pp. 581–591.

- Wesołowska, A. and Nikiforuk, A. (2007) 'Effects of the brain-penetrant and selective 5-HT<sub>6</sub>receptor antagonist SB-399885 in animal models of anxiety and depression', *Neuropharmacology*, 52(5), pp. 1274–1283.
- White, N. C., Litovitz, T. and Clancy, C. (2008) 'Suicidal Antidepressant Overdoses : A Comparative Analysis by Antidepressant Type', *Toxicology Investigations*, 4(4), pp. 238–250.
- Wong, D. F. *et al.* (1987) 'Localization of serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors in living human brain by positron emission tomography using N1-([<sup>11</sup>C]-methyl)-2-BR-LSD', *Synapse*, 1(5), pp. 393–398.
- Yanez, M. *et al.* (2012) 'History and Therapeutic Use of MAO-A Inhibitors: A Historical Perspective of MAO-A Inhibitors As Antidepressant Drug', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12(20), pp. 2275–2282.
- Youdim, M. B. H., Edmondson, D. and Tipton, K. F. (2006) 'The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors', *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4), pp. 295–309.
- Zhang, Y., Turk, B. E. and Rudnick, G. (2016) 'Control of serotonin transporter phosphorylation by conformational state', *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 113(20), pp. 2776–83.

### **Internetové zdroje**

- (i) - <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
- (ii) - <https://www.rcsb.org/>
- (iii) - <https://en.wikipedia.org/>
- (iiii) - [https://www.faa.gov/about/office\\_org/headquarters\\_offices/avs/offices/aam/ame/guide/app\\_process/exam\\_tech/item47/amd/antidepressants/](https://www.faa.gov/about/office_org/headquarters_offices/avs/offices/aam/ame/guide/app_process/exam_tech/item47/amd/antidepressants/)