

Valproatin Etki Mekanizmalarına İlişkin Bulgular
Duygudurum Düzeyi İki İlaç Litium ve

Dr. Ayşegül YILDIZ*, Dr. Zehra TUNCA**

ÖZET

[illegible]

pozitivlik

Valproate

the disease process itself. Thus, understanding the mechanisms of the actions of these two mood-stabilizing drugs is of great importance. In recent years, psychopharmacological research has witnessed striking developments in our understanding of the mechanisms underlying the mood-stabilizing effects of these drugs. For instance, the inositol depletion theory constituted the only plausible explanation of the mechanism underlying the mood stabilizing effect of lithium for years. However, it has recently been discovered that some of the initial actions of lithium may occur through a reduction of myo-inositol, which in turn may initiate a cascade of secondarily changes at different levels of the signal transduction process and gene expression in the brain, effects that are ultimately responsible for the therapeutic benefits of lithium. Additionally, lithium and valproate have been shown to share some common effects in this cascade, such as effects on protein kinase C- α and - β , myristoylated alanine rich C kinase substrate (MARCKS) protein, glycogen synthase kinase 3 β (GSK 3 β), B cell lymphoma-2-neuroprotective protein and activator protein-1 (AP-1) DNA binding activity. In an attempt to give a new perspective to the understanding of the disease process as well as the mood stabilizing effects of these two drugs, we summarized current findings in molecular and cellular psychopharmacological research. The precise delineation of the mechanisms underlying the therapeutic effects of these drugs will increase our understanding of bipolar illness as well as enabling the discovery of new mood stabilizing drugs with a different effect and side effect profile.

Key Words: Lithium, valproate, mechanism of action, bipolar disorder

İzmir.
*Araşt. Gör., **Prof., Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak., Psikiyatri Bl.

Bipolar affektif pozukluk yu'kse'k prevale'nsi (~%1) ve intihar riski yu'kselir, 'siddet ve kronik- li'gi nedeniyle milyonda insa'nın hayatin'da yir- kici bir etki olu'sturmakta'dir (Goodwin ve Jamison 1990, Manji ve ark. 1999). Litiumun duy'gudurum (mood) du'zenleyici (stabilize edici) etkisinin ke'sfi, yaln'zca bipolar pozuklu'gu olan hastaların hayatin'da du'gu'sturmakla kalm'a- miz, toplumsal a'kl hastaligi'ni kavratma'miz da' yeni- den 'se'killendirilmi'stir (Manji ve ark. 1999, Cade 1949). Litiumun bo'yle'si gen'i bir kitle u'zerinde ya'pildi'gi bu 'carpici etki'ye ve duy'gudurum du'zen- leyici etkisinin bulunmasinda bu yana a'sa'gi yu- karı 20 yil ge'cmis olmasina ra'gmen, etki me'ka- nizması hala tam olarak anlaşılmamı'stır (Manji ve ark. 1999, Cade 1949).

Litium, bipolar affektif pozuklu'gu'nun farmako- lojik tedavisinde kullanılan en eski ve halen en etkin ilac' olma'kla beraber, daha sonraki yillarda duy'gudurum du'zenleyici etki'leri u'zerinde ara'stır- maların devam etti'gi ba'ka ila'clar da vardır. Bunlar arasinda valproat, karbamazepin, lamotri- jin, gabapentin, topiramate gibi antiepileptik ajan- lar; verapamil, nifedipin gibi kalsiyum kanal blo- kleri; omega-3 ya'gi asidi gibi ya'gi asidi mole- kulleri sa'ylabilmektedir. Ancak bir ilacın duy'gudurum du'zenleyici olarak kabul edilebilmesi için FDA (Food and Drug Administration-A.B.D.) tara'fın- dan belirlenen 3 o'lcu'tu'n en az ikisini kar'sılaması ve bir episodu tedavi etmek kar'sı u'cta bir ba'ka episoda neden olmaması gerekmektedir. Bu u'c o'lcu'te go're ilacın, 1) akut mani tedavisinde etkin olma'sı, 2) bipolar pozukluk profilaksisinde, su'r- yon tedavisinde etkin olma'sı gerekir. Yukarıda adı ge'cen ila'clar arasinda yaln'zca litium ve valproat bu o'lcu'tleri bu'yu'k o'lcu'de kar'sılamakta'sı ve FDA tara'fından duy'gudurum du'zenleyici ola- rak kabul edilmektedirler. Di'ger ila'clar ise po- tansiyel duy'gudurum du'zenleyiciler go'zu'yle ba- kılma'cta, ve halen yukarıda so'zu' ge'cen 3 o'lcu'tu' kar'sılayıp kar'sılamadıkları'nı il'işkin 'calı'smalar su'rdu'ru'lmektedir (Keck ve ark. 1998). Bu ila'cla- rın etki me'kanizmaları il'işkin 'calı'smalar ancak duy'gudurum du'zenleyici olup olma'dıkları belir- len'dikten sonra anlaşılabilmekte'dir. Her ne ka- rda, bu ila'clar arasinda karbamazepin duy'gud- rum du'zenleyici olarak kabul edilmeye en yakını ad'ay ise de, antiepileptik ve profilaktik etkisine yu'nelik bulgular halen tartı'smalıdır. Bu nedenle, bu go'zden ge'cime y'zisinde yaln'zca duy'gud- rum du'zenleyici iki ilac, litium ve valproat ele alı'nmaktadır.

Gerek episodik ve iki zit n'olu se'vi' gerekse, hayvan modellerinin olu'sturulmasında, bipolar pozuklu'gu karması'k ve farklı bir hastalık haline getirmek ve bu hastaligi'nin etyolojisi'ni ve pato- fizyolojisi'ni anlaşı'lamak ancak bu pozuklu'gu'nun ted'a- visinde etkin iligi'ni bilinen ila'cların hang'i me'kaniz- malarla etki etti'ğini anlaşı'lamak sureti'yle ge'ce'kle- şebilecek gibi go'zu'lmektedir. Bu da litium ve valproat psikotrop ila'clar arasinda etki me'kaniz- maları en 'ok metak edilen ila'clar yabma'cta ve dolayısıyla o'zel bir konuma getirmektedir.

Litiumun etki me'kanizması il'işkin en ya'y- gın olarak benimsenen varsayım, Beridge ve ar- kadaları (1989) tara'fından orta'ya atılan "inositol tu'kenme (depletion)", varsayımı'dır. Bu me'kaniz- ma de ilk olarak "inositol tu'kenme", varsayımı'nın ge'ce'rilili'gi tartı'sılmı'sı, daha sonra da litium ve valproatın etki me'kanizmaları hakkındaki hu're- sel ve molekuler du'zeydeki bulgular o'ze'lene- rek, bu ila'cların duy'gudurum du'zenleyici etki'le- rinin altında yatan me'kanizmalarla ilgili no'to- farmakoloji ara'stırmalarında bu'gun gelinen nok- ta belirlenmeye 'alı'sılmı'stır.

"Inositol Tu'kenme", varsayımı'na hala ge'ce'ri- li'gi'ni koruma'cta mıdır?

"Inositol Tu'kenme", varsayımına go're, litium, inositol monofosfatı'na enzimini inhibe ederek inositolun fosfoinositid siklusundaki do'n'u'su'mu'lu' kullanımı'na bo'zar, inositolu'n ve ona ba'li' olarak da fosfoinositidlerin ve ikincil habercilerin eksik- li'ğine yol a'car (Beridge ve ark. 1989).

Asetikolin, norepinefrin, serotonin ve gluta- mat gibi agonistler G proteinleri ile ba'glantısı olan o'zel hu're yu'zeyi reseptorlerine ba'glantılar. Bu proteinler de fosfolipaz C (PLC) enzimini belli izolemların uyarılar. Aktive edilmiş PLC ise fosfatidil inositol 4,2-bisfosfat,ın (PIP₂), ino- sitol 1,4,2-trisfosfat (IP₃) ve di'acilgliserol (DAG) olmak u'zere iki ikincil haberci'ye 'cevrilmesini katalize eder. IP₃, hu're içi kalsiyumun mobil- lizasyonunu sa'ğlar'ken, DAG, protein kinaz C'yı aktive eder. IP₃, fosfatidil inositol veya defosfala- nabilir; bu'ylelikle di'ger inositol fosfat molekulle- rini veya inositolu olu'sturabilir. Olu'san serbest inositol ise basamaklı bir biçimde fosfatlanarak fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositolfosfat (PIP), PIP₂, olu'sturup do'n'u'su'mu'lu' bir biçimde yeniden kullanılır (Manji ve ark. 1999) ('se'kil 1).

Be'zinde myo-inositol primer olarak inositol fosfatların do'n'u'su'mu'lu' kullanılmalarından elde edildigi'ni, bir hu'renin yeterli myo-inositol

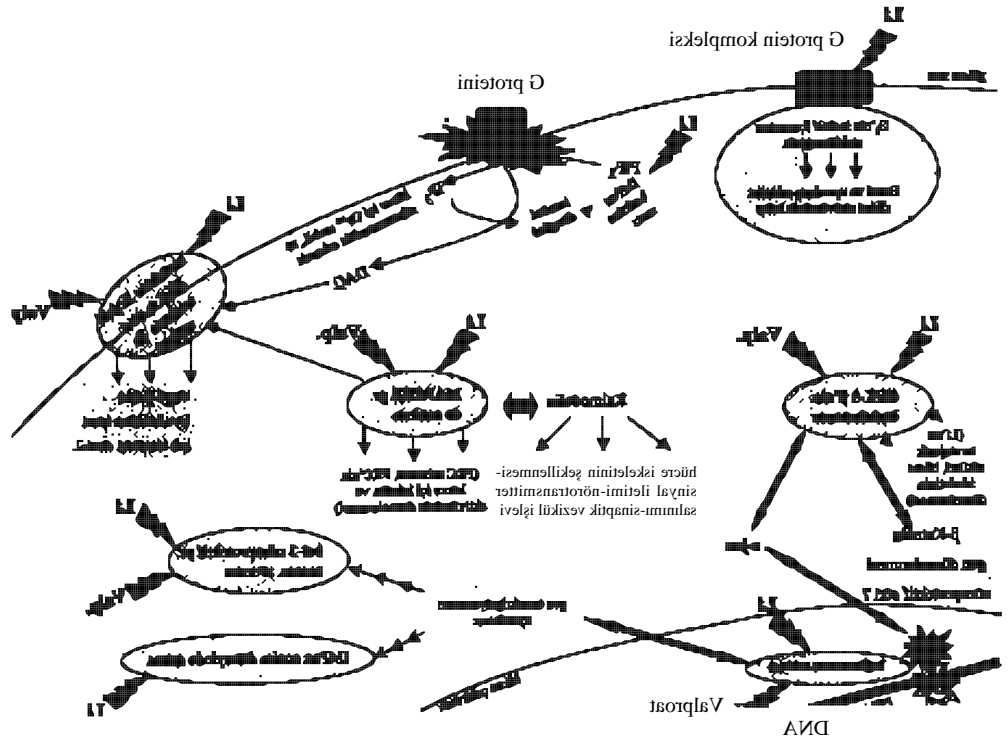
farelerinde yapılan postmortem ölçümlerdeki bulgular da, litiumun IP3 oluşumunu bostanmış olduğu göstermektedir (Atack 1996).

Ayrıca, kronik litium uygulamasının, inositol monofosfat az enzim düzeylerinde belirgin bir artış oluşturmada olduğu gösterilmiştir (Renshaw ve ark. 1988a, Shamir ve ark. 1988). Bu nedenle, litiumun inositolmonofosfat az enzimi ile ilişkisi ve enzim aktivitesinin kontrolü, görüldüğünden da, bu farmakolojik ve transkripsiyonel yollarla düzenlenme olasılığı yüksektir.

Bir diğer ilginç bulgu ise, Acharya ve arkadaşlarının (1998), inositol monofosfat az enziminden yoksun olan mutant (genetik olarak kusurlu) *Drosophila* sinekleri ile yapıtları çalışmada, inositol *Drosophila* sinekleri inositol monofosfat az aktivitesinden tamamen yoksun bulur ve bu yüzden inositol metabolizmaları da bostanmıştır. Ancak yapılan incelemeler göstermiştir ki, bu sineklerin tümüyle fosfoinositol metabolizmasına bağlı olan işlevlerinden bazıları

tamamıyla normal çalışmaktadır. İlgili enzimlerin çalışmasına bağlı olarak bazı inositol fosfat moleküllerinde bir birikim meydana gelmekte, ancak bu biriken metabolitler, kompense edici mekanizmalarla geliştirilmiştir. Öte yandan, bir yolla metabolize edilmekteydi. Bu nedenle, bu sineklerin sinaptik vezikül işlevlerinde bostanlık olduğu saptanmış ve litiumun da mutant olmasın sineklerde aynı türde bir bostanmaya yol açtığı saptanmıştır. Buna bağlı olarak, inositol fosfatlarla sinaptik vezikül işlevleri arasında bir ilişki olabileceği ve litiumun farmakolojik etkilerinden birinin sinaptik vezikül işlevleri üzerinden olabileceği belirtilmiştir (Acharya ve ark. 1998, De Camilli ve ark. 1996).

2000 zamanlarında yapılan iki manüvetic resonans spektroskopisi çalışmasında ise, tedavi edici düzeylerde bir hafiflik litium uygulamasının, inositolmonofosfat az enzimini inhibe edip, serbest myo-inositol düzeylerinde bir azalmaya, bu da karışın inositolmonofosfat düzeylerinde de artmaya neden olduğu in vivo insan beyinde göster-



Kısaltmalar: G = G inhibitör protein; PLC = Fosfolipaz C; PIP₂ = Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat; IMP₃ = İnositol monofosfat; IP₃ = İnositol 1,4,5-trisfosfat; DAG = Diacylgiserol; PKC = Protein kinaz C; MARCKS = Mikrosölyated alevin-zengün C kinaz substrat; GSK-3β = Glikojen sentetaz kinaz 3β; AP-1 = Aktivator protein-1 (fos ve jün ailesi kompleks); TPA Yağın elemanı = 12-o-tetradekanol-10-pol 13-asetat Yağın elemanı; bcl-2 = B hücre lenfoma proteini.

ŞEKİL 2. Litiumun ve Valproatın Hücresel Fonksiyonlarındaki Etkileri.

kinilgiğinin başlaması ve ilaç kesiminin ardından etkilerinin tamamen ortadan kalkması için belli bir zaman gerekken ilaçlar (duygudurum düzenleyiciler, antidepressanlar, antipsikotikler gibi çoğunlukla psikotrop ilaçlar) genetik düzeye de bazı değişikliklere yol açarlar (Manji ve ark. 1999, Hyman ve Nestler 1996).

Aktivatör protein-1, “fos” ve “jun” olmak üzere iki transkripsiyon faktörü ailesinin üyelerinden oluşan bir kompleksdir (Manji ve ark. 1999). Bu üyeler gen düzenlenmesi alanında 12-O-tetradekanoil-forbol 13-asetat (TPA) yanıt elemanı olarak bilinen ortak bir DNA bölgeğine bağlanırlar ve protein kinaz C aktivatörleri, büyüme faktörleri, sitokinler ve nörotrofikler gibi bir çok maddeye yanıt olarak gen transkripsiyonunun (genin ifadesinin) düzenlenmesi için gerekli ilk basamak (aktif ediciler) (Karin ve Zmral 1992, Hughes ve Dragunow 1992).

200 yıllarda, tedavi düzelerindeki iliyum ve valproatın, aktivatör protein-1'in TPA yanıt elemanına DNA üzerinde bağlanmasını arttırdıkları saptanmıştır (Chen ve ark. 1997, Ozaki ve Chuang 1997). Yine çalışmalarda iliyumun aktivatör protein-1 DNA bağlanmasında yaptığı bu etkisini gen ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Chen ve ark. 1997, 1998, Ozaki ve Chuang 1997, Yvan ve ark. 1998). Bu bulgulara dayanarak, iliyum ve valproatın aktivatör protein-1 transkripsiyon faktörünü yolu üzerinden gen ekspresyonunun uyarıcıları ve bu etkilerin de bu ilaçların uzun süreli etkilerinde önemli bir rol oynadıkları sonucu çıkarılabilir.

İliyumun aktivatör protein-1-DNA bağlanmasını nasıl düzenlediği tam olarak bilinmemekle birlikte, mitojen ile uyarılan protein kinazlarla ilişkili olması yüksek bir olasılık olarak gözükmektedir (Manji ve ark. 1999).

Bu varsayımın paralel olarak, iliyumun yine tedavi düzelerinde, etkileşen sentetik kinaz-3β (GSK-3β) etkinliğini bastırdığı gösterilmiştir (Klein ve Melton 1996, Hedgcock ve ark. 1997, Stampolic ve ark. 1997). GSK-3β, in c-jun, u fosfatlayarak aktivatör protein-1'in TPA yanıt elemanı bağlanmasını azalttığı bilinmektedir. Dolayısıyla, iliyum GSK-3β, in etkinliğini azaltarak TPA yanıt elemanının aktivatör protein-1'e bağlanmasını arttırıyor olabilir. İlginç olan bir diğer bulgu ise iliyumun GSK-3β üzerindeki etkileri-

nin benzer biçimde valproat tarafından da olduğu düşünüyor olmasındır (Chen ve ark. 1999). İliyum ve valproatın hücre içi sinyal ileti sisteminde olduğu tutukları bu etkilerdeki de göstermiştir.

İliyum-valproat-protein kinaz C etkileşimi

Protein kinaz C ailesi insan beyninde farklı oranlarda dağılım gösteren ve fosforilasyon yarıpan en az 12 adet izoenzime oluşur. Her bir izoenzimin, ikinci haberci uyarılar, substrat afiniteleri (enzim tarafından katalize edilen tepkilerdeki öncül madde duyarlılıkları) farklı olup, farklı hücrelerde rol oynarlar (Huang 1989, Nishizuka 1992, Tanaka ve Nishizuka 1994). Kronik iliyum uygulamasının sıçan beyni hipokampusunda ve insan hücre kültürlerinde, membrana ilişkili protein kinaz C-a ve -e izoenzimlerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Manji ve ark. 1996, 1993). Yine tedavi düzelerindeki kronik valproat uygulaması da, protein kinaz C'nin aynı izoenzimlerinde bir azalmaya neden olmaktadır (Chen ve ark. 1994). Protein kinaz C'nin kalisiyumu ile uyarılan ve DAG bağımı bir protein kinaz olduğu, sinyal iletiminin düzenlenmesi, iyon kanallarının iyleleri ve gen regülasyonu gibi uzun süreli etkilerde rol oynadığı bilinmektedir (Lenox 1996). Ayrıca, iliyumun protein kinaz C-a ve -e izoenzimlerinde yaptığı etkilerin in vivo ortamda myo-inositol uyarılması ile geri döndürüldüğü bildirilmiştir (Manji ve ark. 1996). Bu demek olur ki, hücre içi myo-inositolün azalması en azından iliyum için bu etkilerin başlamasında rol oynayarak, ilk basamaktır (olasılıkla valproat için bu başlangıç etkisi myo-inositol dısında başka sistemler üzerinden olmaktadır, çünkü valproat myo-inositol üzerinde böyle bir etki oluşturmamaktadır) (Yıldız ve ark. 2003).

Lenox ve arkadaşları (1992), kronik iliyum tedavisinin sıçan hipokampusunda mitozolemin (mitozolemin) alevin-zenin C kinaz substratı (MARCKS) proteininde azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. MARCKS beyninde protein kinaz C substratıdır ve fosforilasyon yolu ile protein kinaz C'nin hücrede yerini ve etkinliğini düzenler. MARCKS kalisiyumu bağımı olarak kalmodulin ile bağlanır ve filamentöz aktinin çapraz bağlanmalarının oluşmasında rol oynar. Böylece hücre iskeletinin yeniden yapılanmasını ve nöroplastisitenin (sinyal iletim ve nörotransmitter salınımı gibi iylelerde) sağlanmasına katkıda bulunur

günümüzde ve alprostadilünün etkileri 2, de gösterilmiştir. Lit-
de anlaşılmıştır ki alprostadilünün (Limon ve ark. 1990). Lit-
puk ortaya çıkmıştır, bu moleküller bulguları daha
genel anlamda etkisini, ilaveten göte daha ç-
ladığı gözlemlenmiştir. Alprostadilünün klinik olarak göz-
sinin yapıldığı de alprostadilünün 3 gün de sa-
acıdır, üstelik alprostadilünün 7 günlük ilaveten tedavi-
MARCKS proteininde benzer bir alprostadilünün
güli olabilmektedir. İlginç olarak, alprostadilünün da
şikiller de, MARCKS ve protein kinaz C ile il-
tik vezikül iletilerinde meydana getirildiği de-
mayan Drosophila sineklerinde, ilaveten sinap-
söz edilen muntant (genetik olarak kusurlu) ol-
(Limon ve ark. 1990). Bu bağlamda, daha önce

[illegible]

Litvium ve valproatin bir başka ortak etkisi

gürpiz baxı moleküller üzərində gözlənməyir. Bu eksi dərəcə hiç düşülməmişdir. Bu birləşmələrə xarakterik olan xüsusiyyətlər isə aşağıdakı kimi təsvir edilmişdir.

Manji ve ark. (2000).

manüvretik rezonans spektroskopisi çalışmaları, bu proteinin hastalarla yapılan kontrollü bir proton (Lawrence ve ark. 1996). Yakın zamanlarda bildirilen çalışmaların çoğu, in vivo ortamda, zararı etkileyecek bir protein olduğu, in vitro ortamda ve sağan Bel-2, nin nöroprotektif (sinir hücreleri koruyan

[illegible]

2000).

Bu aşamada ortaya çıkabilecek olan işlevsel yıkım-
hastalığın doğul büyümesini etkilemekte ve hastaların
yaşadığı ve yaşadıkları olarak kullanılmıyor olması
günçdür. Belki de ilginç ve aldatıcı bir şekilde da-
rinde yıkıma neden olmadığının öne sürülmesi il-
le son yıllarda bipolar bozukluğun beyin işlevle-
(Sorens ve Mann 1997, Videbeck 1997), özellikle
torisi bulgularının bildirilmesi olmasının karşın
çalışmalarında, ventriküler büyüme gibi beyin at-
ması alması hastalarda yapılan beyin görüntüleme
Bu aşamada bakıldığında, bipolar bozukluk ta-

malan izlemektedir. İhtiyaç, beşerî ve ruhanî sağlığı için (şarh) mekâniz-
daha karmaşık görülmekte, öncül bazı değışik-
etki mekanizması bağlanmakta düşünülenlerin çok
tutar ile ortaya konamamıştır. Ancak, ihtiyacın
nasıl kontrol altında alınsa ilgili beşerî tüm ince ayar-
basit katyonun bölgesine karmaşık bir hastalığı
nün noktası olarak oluşturmış olmasında birleştire-
yici etkisinin keşfi, psikiyatri tarihinde bir dö-
önüş olarak, ihtiyacın duyulmaması düşünüle-

[illegible]

Duğrudurum düzenleyici ilacların etki meka-
nizmalarına ilişkin bölümler bir ilerde me sağlan-

- pathway. *Mol Brain Res* 58:222-230.
- Yuan PX, Chen G, Huang LD, et al. (1998) Lithium stimulates gene expression through the AP-1 transcription factor pathway. *Mol Brain Res* 58:222-230.
- Yildiz A, Demopolus CM, Moore CM, et al. (2000) Effect of chronic lithium on phosphoinositide metabolism in the human brain: A proton-decoupled 31 P MRS study. *Biol Psychiatry*.
- Videbech P (1997) MRI findings in patients with affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 96:127-168.
- Thickplateau MD, Singh L, Jackson A, et al. (1991) Evidence that a proconvulsant action of lithium is mediated by inhibition of myo-inositol phosphatase in mouse brain. *Brain Res* 228:142-148.
- Tanaka C, Nishizuka Y (1994) The protein kinase C family for signaling in intact cells. *Curr Biol* 4:1664-1668.
- Stambolic V, Ruel LR, Woodgett JR, et al. (1997) Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signaling in intact cells. *Curr Biol* 7:1664-1668.
- Reisner JC, Mann JJ (1997) The anatomy of mood disorders-Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41:86-106.
- Sherman WR, Munsell LY, Gish BG, et al. (1985) Effects of systemically administered lithium on phosphoinositide metabolism in rat brain, kidney and testis. *J Neurochem* 44:798-807.
- Sherman WR, Gish BG, Honchar MP, et al. (1986) Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Fedn Proc* 45:2639-2646.
- Shaw PF, Joseph NE, Leigh JS, et al. (1986a) Chronic dietary lithium induces increased levels of myo-inositol-1-phosphatase activity in rat cerebral cortex homogenates. *Brain Res* 380:401-404.
- Shaw PF, Summers UJ, Reusaw CE, et al. (1986b) Changes in the 31 P NMR spectra of cats receiving lithium chloride systemically. *Biol Psychiatry* 21:694-698.
- Shamir A, Epstein RP, Nemanov L, et al. (1998) Inositol monophosphatase in immortalized lymphoblastoid cell lines indicates susceptibility to bipolar disorder and response to lithium therapy. *Mol Psychiatry* 3:481-482.
- Shaw PF, Summers UJ, Reusaw CE, et al. (1986b) Changes in the 31 P NMR spectra of cats receiving lithium chloride systemically. *Biol Psychiatry* 21:694-698.
- Nishizuka Y (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 258:607-614.
- Nahorski SR, Ragan CI, Chailiss RAJ, et al. (1991) Lithium and the phosphoinositide cycle: An example of uncompetitive inhibition and its pharmacological consequences. *Trends Pharmacol Sci* 12:297-303.
- Moore GL, Beshuk JM, Parish JK, et al. (1999) Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 156:1902-1908.