

## Duygudurum Düzenleyici iki ilaç Lityum ve

# Valproatın Etki Mekanizmalarına ilişkin Bulgular

Dr. Aşegül YILDIZ\*, Dr. Zeliha TUNCA\*

### ÖZET

Milyonlarca insanın hayatını yıkıcı bir biçimde etkileyen bipolar afektif bozukluğun fizyolojisi, gerek epizodik ve iki zıt uçlu karmaşık seyri, gerekse hayvan modellerinin oluşturulamaması nedeniyle bugüne kadar pek anlaşılammıştır. Yine aynı nedenlerle, bu hastalığın fizyolojisini anlamak ancak, bu bozukluğun tedavisinde etkinliği bilinen ilaçların hangi mekanizmalarla etki ettiğini anlayarak gerçekleştirilecek gibi gözükmektedir. Bu yüzden, bu hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirebilen iki ilaç lityum ve valproatın etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi özel bir önem taşımakta olup, psikiyatri tarihinin son yılları bu alanda çarpıcı gelişmelere tanık olmuştur. Bunlar arasında, lityum ve valproatın, protein kinaz C- a ve -e, ve miristollenmiş (myristoylated) alenin-zengin C kinaz substratı (MARCKS) proteini düzeylerinde, glikojen sentetaz kinaz-3b enzim aktivitesinde, B hücreli lenfoma nöroprotektif protein-2 düzeylerinde, aktivator protein-1 'in DNA'ya bağlanmasında meydana getirdikleri değişiklikler sayılabilir. Bu yazıda bu ilaçların etki mekanizmalarına ilişkin bugüne değin yapılan araştırmalarda gelinen nokta belirlenmeye çalışılmış ve bu bilgiler ışığında bipolar bozukluğa ve duygudurum düzenleyici olarak kabul edilen iki klasik ilaca yönelik anlayışımıza yeni bir perspektif kazandırılmaya çalışılmıştır. Gelecekte, bu mekanizmaların birbirleriyle ve duygudurumundaki salınımların kontrol altına alınmasıyla olan ilişkileri tam olarak açıklığa kavuşturulduğunda, bu kompleks bozukluğun fizyolojisinin anlaşılması ve daha etkin ve güvenli yeni duygudurum düzenleyici ilaçların keşfi mümkün olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Lityum, valproat, etki mekanizması, bipolar bozukluk

### SUMMARY: Recent Findings About the Mechanism of Action of Two Mood Stabilizing Agents: Lithium and Valproate

The physiology underlying bipolar illness has yet to be elucidated. This is partly related to its complexity, and partly to a lack of animal models of the illness. Elucidation of the mechanisms underlying the mood-stabilizing effects of two well-known drugs, lithium and valproate, seems to be the only possible way to track the physiologic mechanisms relating to 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 secondary 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 later in this cascade, such as effects on protein kinase C-a, and -E, myristoylated alenine rich C kinase substrate (MARCKS) protein, glycogen synthase kinase 3p (GSK 3p), 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 better safety and efficacy profile.

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

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

Bipolar affektif bozukluk yüksek prevalansı (~%1) ve intihar riski yanı sıra, şiddeti ve kronikliği nedeniyle milyonlarca insanın hayatında yıkıcı bir etki oluşturmaktadır (Goodwin ve Jamison 1990, Manji ve ark. 1999). Lityumun duygudurum (mood) düzenleyici (stabilize edici) etkisinin keşfi, yalnızca bipolar bozukluğu olan hastaların hayatını tümüyle değiştirmekle kalmamış, toplumsal akıl hastalığı kavramını da yeniden şekillendirmiştir (Manji ve ark. 1999, Cade 1949). Lityumun böylesi geniş bir kitle üzerinde yaptığı bu çarpıcı etkiye ve duygudurum düzenleyici etkisinin bulunmasından bu yana aşağı yukarı 50 yıl geçmiş olmasına rağmen, etki mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır (Manji ve ark. 1999, Cade 1949).

Lityum, bipolar affektif bozukluğun farmakolojik tedavisinde kullanılan en eski ve halen en etkin ilaç olmakla beraber, daha sonraki yıllarda duygudurum düzenleyici etkileri üzerinde araştırmaların devam ettiği başka ilaçlar da vardır. Bunlar arasında valproat, karbamazepin, lamotrijin, gabapentin, topiramet gibi antiepileptik ajanlar; verapamil, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri; omega-3 yağ asidi gibi yağ asidi molekülleri sayılabilir. Ancak bir ilacın duygudurum düzenleyici olarak kabul edilebilmesi için FDA (Food and Drug Administration-A.B.D.) tarafından belirlenen 3 ölçütün en az ikisini karşılaması ve bir epizodu tedavi ederken karşı uçta bir başka epizoda neden olmaması gerekmektedir. Bu üç ölçüte göre ilacın, 1) akut mani tedavisinde etkin olması, 2) bipolar bozukluk profilaksisinde, sürdürüm tedavisinde etkin olması, 3) akut depresyon tedavisinde etkin olması gerekir. Yukarıda adı geçen ilaçlar arasında yalnızca lityum ve valproat bu ölçütleri büyük ölçüde karşılamakta, ve FDA tarafından duygudurum düzenleyici olarak kabul edilmektedirler. Diğer ilaçlara ise potansiyel duygudurum düzenleyiciler gözüyle bakılmakta, ve halen yukarıda sözü geçen 3 ölçütü karşılayıp karşılamadıklarına ilişkin çalışmalar sürdürülmektedir (Keck ve ark. 1998). Bu ilaçların etki mekanizmalarına ilişkin çalışmalar ancak duygudurum düzenleyici olup olmadıkları belirlendikten sonra anlam kazanacaktır. Her ne kadar, bu ilaçlar arasında karbamazepin duygudurum düzenleyici olarak kabul edilmeye en yakın aday ise de, antidepresan ve profilaktik etkisine yönelik bulgular halen tartışmalıdır. Bu nedenle, bu gözden geçirme yazısında yalnızca duygudurum düzenleyici iki ilaç, lityum ve valproat ele alınacaktır.

Gerek epizodik ve iki zıt uçlu seyri gerekse, hayvan modellerinin oluşturulamaması, bipolar bozukluğu karmaşık ve farklı bir hastalık haline getirmekte ve bu hastalığın etiyojisini ve patofizyolojisini anlamak ancak bu bozukluğun tedavisinde etkinliği bilinen ilaçların hangi mekanizmalarla etki ettiğini anlamak suretiyle gerçekleştirilecek gibi gözükmektedir. Bu da lityum ve valproatı psikotrop ilaçlar arasında etki mekanizmaları en çok merak edilen ilaçlar yapmakta ve dolayısıyla özel bir konuma getirmektedir.

Lityumun etki mekanizmasına ilişkin en yaygın olarak benimsenen varsayım, Berridge ve arkadaşları (1989) tarafından ortaya atılan "inositol tükenme (deplezyon)" varsayımıdır. Bu makalede ilk olarak "inositol tükenme" varsayımının geçerliliği tartışılmış, daha sonra da lityum ve valproatın etki mekanizmaları hakkındaki hücresel ve moleküler düzeydeki bulgular özetlenerek, bu ilaçların duygudurum düzenleyici etkilerinin altında yatan mekanizmalarla ilgili nörofarmakoloji araştırmalarında bugün gelinen noktaya belirlenmeye çalışılmıştır.

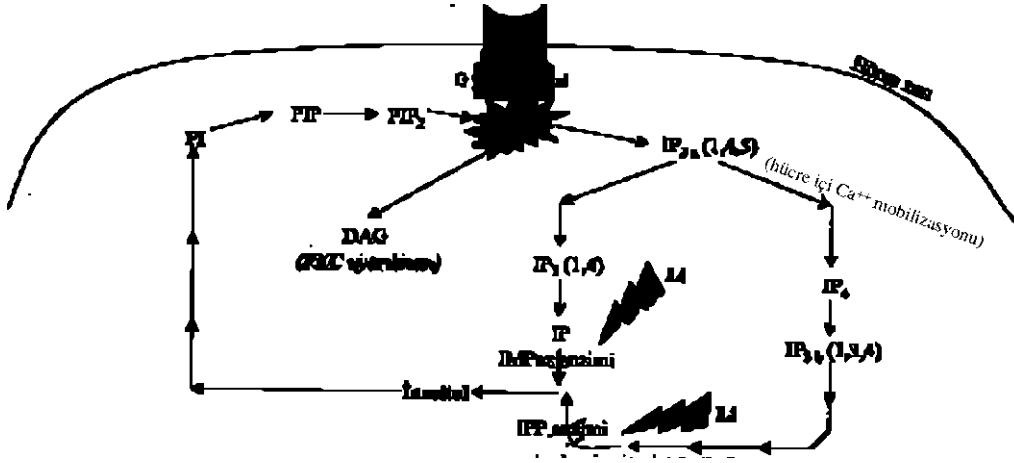
### **"inositol Tükenme" varsayımı hala geçerliliğini korumakta mıdır?**

"inositol Tükenme" varsayımına göre, lityum, inositol monofosfataz enzimini inhibe ederek inositolün fosfoinositid siklusundaki dönüşümlü kullanımını bozar, inositolün ve ona bağlı olarak da fosfoinositidlerin ve ikincil habercilerin eksikliğine yol açar (Berridge ve ark. 1989).

Asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve glutamat gibi agonistler G proteinleri ile bağlantısı olan özel hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanırlar. Bu proteinler de fosfolipaz C (PLC) enziminin belli izoformlarını uyarırlar. Aktive edilmiş PLC ise fosfatidil inositol 4,5-bisfosfat'ın (PIP2), inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) olmak üzere iki ikincil haberciye çevrilmesini katalize eder. IP3, hücre içi kalsiyumunun mobilizasyonunu sağlarken, DAG, protein kinaz C'yi aktive eder. IP3, fosfatlanabilir veya defosfatlanabilir; böylelikle diğer inositol fosfat moleküllerini veya inositolu oluşturabilir. Oluşan serbest inositol ise basamaklı bir biçimde fosfatlanarak fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositolfosfat (PIP), PIP2'ı oluşturup dönüşümlü bir biçimde yeniden kullanılır (Manji ve ark. 1999) (Şekil 1).

Beyinde myo-inositol primer olarak inositol fosfatların dönüşümlü kullanılmalarından elde edildiği için, bir hücrenin yeterli myo-inositol

Agonist nörotransmitterler (asetilkolin, norepinefrin, serotonin, glutamat gibi)



**ŞEKİL 1.** Fosfoinositid Döngüsü ve Lityum ile Etkileşimi. (Manji ve ark. 1999).

**Kısaltmalar:** PLC= fosfolipaz C; PIP2= fosfatidil inositol 4,5-bifosfat; IP3a= inositol 1,4,5 trifosfat; DAG= diasilgliserol; IP4= inositol 1,3,4,5 fosfat; IP3b= inositol 1,3,4 fosfat; IP2= inositol 1,4 bifosfat; IP= inositol 1 fosfat; PI= fosfatidilinositol; PIP= fosfatidilinositolfosfat, IMPaz enzimi= inositol monofosfataz enzimi; IPP enzimi=inositol polifosfat 1-fosfataz enzimi.

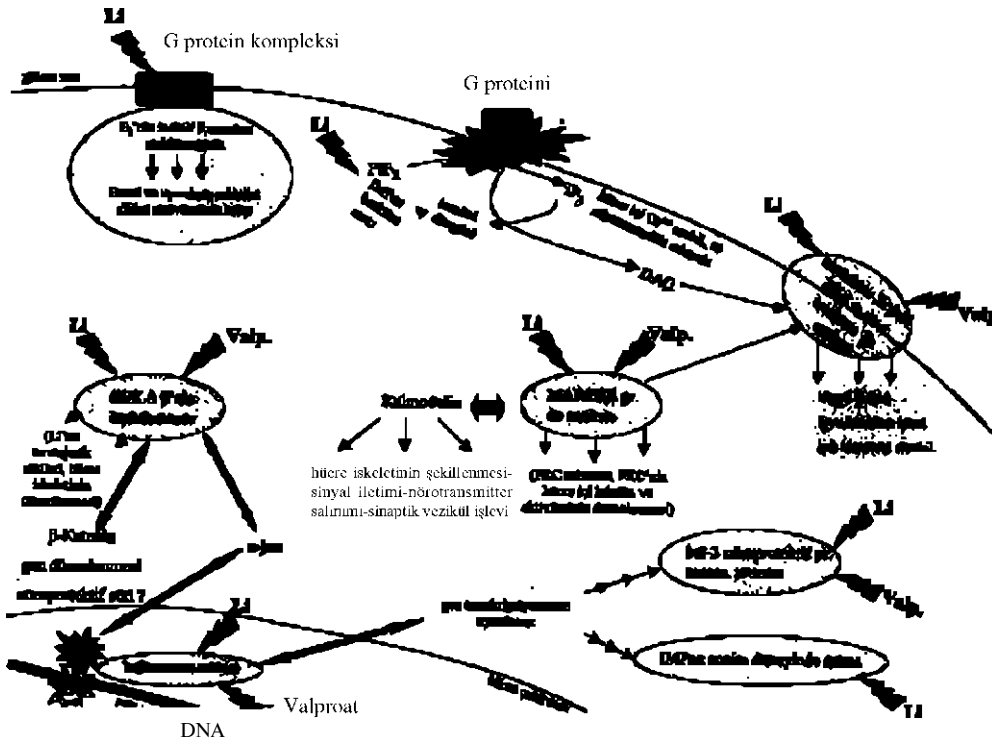
depolarını koruyabilmesi, fosfoinositidlerin yeniden sentezlenebilmesi ve etkin sinyal iletimi için zorunludur (Manji ve ark. 1999).

Lityum tedavi edici yoğunluklarında inositol monofosfataz enzimini (yarışmaya girmeksizin) inhibe eder ( $K_i = 0.8 \text{ Mm}$ ); ve böylece inositol monofosfat düzeylerini arttırırken, serbest inositol düzeylerinde bir azalma meydana getirir. Ayrıca lityum inositol fosfatların serbest inositola dönüştürülmesinde rol oynayan inositol polifosfat 1-fosfataz (IPP) enzimini de inhibe eder (Manji ve ark. 1999, Renshaw ve ark. 1986b). Bu yüzden, lityumun beyinde yarattığı fizyolojik etki, beyinde serbest myo-inositol düzeylerinin azalmasına ve fosfoinositid döngüsünün etkinliğini kaybetmesine, sonuç olarak reseptör uyarısına yanıt olarak salgılanan nörotransmitter düzeylerinin düşmesine bağlanmıştır. Ayrıca bu etkinin en aktif nöronlarda daha belirgin olmasının bekleneceği ve bunun da lityumun hem manik, hem de depresif episodtaki etkinliğini açıklayabileceği öne sürülmüştür (Nahorski ve ark. 1991). PIP2 hidrolizinin çeşitli nörotransmitterlerin etkisinde rol oynaması ve bu nedenle de "inositol tükenme" varsayımının lityumun manik-depresif hastalığın her iki episodik durumundaki etkinliğini açıklayabiliyor olması bu kuramı çekici kılmış ve kolay benimsenmesine yol açmıştır.

Ancak, "inositol tükenme" varsayımı bilimsel desteğinin çoğunu klinik öncesi çalışmalardan almış olup, son yıllarda bu çalışmalarda kullanılan

yöntemlerle ilgili çeşitli soru ve eleştiriler ortaya atılmıştır. Dolayısıyla, "inositol tükenme" varsayımının ilk ortaya atıldığı biçimiyle halen geçerli olup olmadığı giderek daha çok tartışılır olmuştur (Jope ve Williams 1994, Atack 1996).

Sıçan ve fare beyin kortikal kesitlerinden ve çeşitli hücre kültürü modellerinden elde edilen inositol ölçümlerinde, inositol düzeylerinin daha lityum uygulanmadan önce yaklaşık %80 oranında azalmış olduğu gösterilmiştir (Sherman ve ark. 1986, Jope ve Williams 1994, Atack 1996). Halihazırda inositolden yoksun durumda olan bu beyin kesitlerine lityum uygulanması ile gözlenen inositol tükenmesi verilerinin gerçek durumu yansıttığını söylemek güçtür. Güçlü bir diğer eleştiri ise, lityumun tedavi edici yoğunluklarında, in vitro koşullarda bile yalnızca kısmi bir inositol monofosfataz enzimi inhibisyonu oluştuğudur (Lenox ve ark. 1988). Hatta toksik lityum dozlarında bile inositol düzeylerinde ancak %35 oranında bir azalma gözlenmiştir (Sherman ve ark. 1985). Üstelik in vivo kronik lityum uygulanması ile inositol düzeylerinde ortaya çıkan azalma, akut lityum uygulanması ile ortaya çıkan azalmadan da daha azdır (Sherman ve ark. 1985). Dolayısıyla, inositol düzeylerinde ortaya çıkan bu ılımlı azalmanın fosfoinositid sentezini ve buna bağlı olarak sinyal iletimini bozmak için yeterli olup olmadığı şüphelidir (Jope ve Williams 1994, Atack 1996). Kronik lityum uygulanan sıçan ve



**ŞEKİL 2.** Lityum ve Valproatın Hücresel Fonksiyonların Çeşitli Düzeylerinde Meydana Getirdikleri Etkiler.

**Kısaltmalar:** Gp G inhibituar protein; PLC= Fosfolipaz C; PIP2= Fosfatidilinositol 4,5 bifosfat; IMPaz= Inositol monofosfataz; IP3= Inositol 1,4,5 trifosfat; DAG= Diaçilgliserol; PKC= Protein kinaz C; MARCKS= Myristoylated alenin-zengin C kinaz substratı; GSK-3 [3= Glikojen sentetaz kinaz 3(3); AP-1= Aktivator protein-1 (fos ve jun ailesi kompleksi); TPA yanıt elemanı= 12-o-tetradekanoil-forbol 13-asetat yanıt elemanı; bcl-2 pr.= B hücre lenfoma proteini.

farelerde yapılan postmortem ölçümlerdeki bulgular da, lityumun IP3 oluşumunu bozmadığı yönündedir (Atack 1996).

Ayrıca, kronik lityum uygulamasının, inositol monofosfataz enzim düzeylerinde belirgin bir artış oluşturduğu gösterilmiştir (Renshaw ve ark. 1986a, Shamir ve ark. 1998). Bu nedenle, lityumun inositolmonofosfataz enzimi ile ilişkisi ve enzim aktivitesinin kontrolü, görüldüğünden daha karmaşıktır ve transkripsiyonel yollarla düzenlenme olasılığı yüksektir.

Bir diğer ilginç bulgu ise, Acharya ve arkadaşlarının (1998), inositol monofosfataz enziminin yoksun olan mutant (genetik olarak kusurlu) Drosophila sinekleri ile yaptıkları çalışmadan gelmiştir. Mutant Drosophila sinekleri inositol monofosfataz aktivitesinden tamamen yoksundurlar ve bu yüzden inositol metabolizmaları da bozulmuştur. Ancak yapılan incelemeler göstermiştir ki, bu sineklerin tümüyle fosfoinositol metabolizmasına bağımlı olan işlevlerinden bazıları

tamamıyla normal çalışmaktadır. İlgili enzimlerinin çalışmamasına bağlı olarak bazı inositolfosfat moleküllerinde bir birikim meydana gelmekte, ancak bu biriken metabolitler, kompanse edici mekanizmalarla geliştirildiği düşünülen alternatif bir yolla metabolize edilmektedirler. Öte yandan, bu sineklerin sinaptik vezikül işlevlerinde bozulmuş ve lityumun da mutant olmayan sineklerde aynı türde bir bozulmaya yol açtığı saptanmıştır. Buna bağlı olarak, inositol fosfatlarla sinaptik vezikül işlevleri arasında bir ilişki olabileceği ve lityumun farmakolojik etkilerinden birinin sinaptik vezikül işlevleri üzerinden olabileceği belirtilmiştir (Acharya ve ark. 1998, De Camilli ve ark. 1996).

Son zamanlarda yapılan iki manyetik rezonans spektroskopisi çalışmasında ise, tedavi edici düzeylerde bir haftalık lityum uygulanmasının, inositolmonofosfataz enzimini inhibe edip, serbest myo-inositol düzeylerinde bir azalmaya, buna karşın inositolmonofosfat düzeylerinde de artmaya neden olduğu in vivo insan beyinde göste-

rilmiştir (Moore ve ark. 1999, Yıldız ve ark. baskıda).

Tüm bu bulgular bir araya getirildiğinde, aslında lityumun beyin inositol düzeylerinde bir azalmaya neden olduğu, ancak tedavi edici etkisinin tek başına inositol tükenmesine bağlanamayacağı sonucu çıkarılabilir. Klinik öncesi, (Godfrey 1989, Kofman ve Belmaker 1993, Tricklebank ve ark. 1991) ve klinik (Moore ve ark. 1999, Yıldız ve ark. baskıda) çalışmalarda saptanan bulguların desteklediği üzere, lityum başlangıçta myo-inositol düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta ve bu azalma daha sonra sinyal iletişiyle ilişkili hücre işlevlerinde ve gen ekspresyonunun çeşitli basamaklarında ikincil bir dizi değişiklikler zinciri başlatmaktadır. Bu değişiklikler sonuçta lityumun tedavi edici klinik etkisini ortaya çıkarmaktadır (Manji ve ark. 1999, Hyman ve Nestler 1996).

Bu modelle uyumlu olarak, son yıllarda nöropsikofarmakoloji araştırmalarında, hüresel ve moleküler düzeyde önemli gelişmeler olmuş ve hüresel işlevlerin farklı düzeylerinde lityuma bağlı değişiklikler saptanmıştır.

Valproat myo-inositol düzeylerinde bilinen bir azalmaya yol açmamaktadır. Bu nedenle ilk etkisini olasılıkla farklı bir mekanizma ile oluşturmakta, ancak daha sonraki etkilerinde lityum ile örtüşen bir mekanizma sergilemektedir. Bu durum kliniğe lityumdan yarar görmeyen bazı hastaların valproata daha iyi yanıt vermeleriyle yansımaktadır. Belki de genetik bir yatkınlık, ilaç etkisinin bu ilk basamağında hastanın lityuma mı, valproata mı daha iyi yanıt vereceğini belirlemede ve bu ilk aşamadan sonraki etkiler ise hastalığın patofizyolojisini ilgilendiren sistemler üzerinde etki göstermektedirler.

#### **Hüresel ve moleküler nöropsikofarmakoloji çalışmalarındaki son bulgular**

#### **Lityumun G proteinleri (sinyal ileten, guanin nükleotid bağlayıcı proteinler) ile etkileşimi:**

Fosfoinositid sistemi dışında lityum tarafından etkilenen bir başka ikincil haberci sistemi siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu katalize eden adenil siklaz enzim sistemidir. Her iki sistem de hücre yüzeyi reseptörleriyle doğrudan bağlantılıdır. Lityum bu sistemler üzerindeki etkilerini hücre yüzeyi reseptör yoğunluklarında herhangi bir değişiklik yapmadan oluşturduğundan, lityumun fizyolojik etkilerinin reseptörlerle

doğrudan ilişkileri bulunan G proteinleri üzerinden olabileceği düşünülmüştür.

G proteinleri hücre zarı içinde yer alan, reseptör ile sinyal ileti sistemleri arasında bağlantı kuran ve küçük protein ünitelerinden oluşan protein kompleksleridir. G proteini alt gruplarının düzeylerini ve işlevlerini araştırmak için boğmaca zehiri karşı geliştirilmiş antikorlar içeren serum kullanılır. Çünkü boğmaca zehiri bu moleküllere adenin nükleotid difosfat (ADP) geçişini katalize eder ve bunu G proteininin belli bir yapısal durumunda (ayrışmış/ayrışmamış) yapar. Bu nedenle, G proteininin yapısal durumunda bir değişim meydana geldiğinde, G proteininin boğmaca zehiri ile katalize olan tepkimeye duyarlılığında da bir değişim meydana gelir (Manji ve ark. 1999, Lenox ve ark. 1998).

Kronik lityumun hem sıçan beyinde hem de lityum tedavisindeki hastaların trombositlerinde boğmaca zehiri ile katalize edilen, adenin nükleotid difosfat (ADP)-ribozilasyonunda anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Hsiao ve ark. 1992, Masana ve ark. 1992). Boğmaca zehiri, seçici bir biçimde Gi (inhibe edici G proteini) 'nin ayrışmamış a,b,g heterotrimerik inaktif şeklinin, ADP-ribozilasyonunu katalize ettiğinden, lityumun bu tepkimede bir artış meydana getirmesi, lityumun inaktif şeklini stabilize ederek Gi'yi etkisiz kıldığı anlamına gelir (Manji ve ark. 1999, Lenox ve ark. 1998). Olasılıkla, G proteininin tonik baskılayıcı etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak, kronik lityumun sıçan beyinde ve insan trombositlerinde hem bazal hem de stimule edilmiş adenilat siklaz etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (Lenox ve ark. 1998). Lityumun bu etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir. Sonuç olarak bugünkü verilere dayanarak kronik lityum uygulanmasının G proteini düzeylerini etkilemediği, ancak G proteini işlevlerini değiştirdiği söylenebilir (Manji ve ark. 1999).

Lityumun sinyal ileti sistemlerinin bu ilk basamaklarında oluşturduğu etkiler olasılıkla lityuma özgü olup valproat ile benzerlik göstermez. Bu da bazı hastaların lityuma, bazılarının ise valproata daha iyi yanıt vermesinin altında yatan farmakolojik ve genetik mekanizmalarla ilişkili olabilir.

#### **Gen ekspresyonu, lityum ve valproat**

Gen ekspresyonu, genin taşıdığı özelliklerin fenotipik olarak anlatımı ya da o genden ilgili ürünün sentezlenmesi olarak tanımlanabilir. Et-

kinliğinin başlaması ve ilaç kesiminin ardından etkilerinin tamamen ortadan kalkması için belli bir zaman gereken ilaçlar (duygudurum düzenleyiciler, antidepresanlar, antipsikotikler gibi çoğu psikotrop ilaçlar) genetik düzeyde bazı değişikliklere yol açarlar (Manji ve ark. 1999, Hyman ve Nestler 1996).

Aktivator protein-1, "fos" ve "jun" olmak üzere iki transkripsiyon faktörü ailesinin ürünlerinden oluşan bir komplekstir (Manji ve ark. 1999). Bu ürünler gen düzenlenmesi alanında yer alan, 12-O-tetradekanol-forbol 13-asetat (TPA) yanıt elemanı olarak bilinen ortak bir DNA bölgesine bağlanırlar ve protein kinaz C aktivatörleri, büyüme faktörleri, sitokinler ve nörotransmitterler gibi bir çok maddeye yanıt olarak gen transkripsiyonunu (genin şifresinin çözülmesi, ilgili ürünün sentezlenmesi için gerekli ilk basamak) aktive ederler (Karin ve Smeal 1992, Hughes ve Dragunow 1995).

Son yıllarda, tedavi düzeylerindeki lityum ve valproatın, aktivator protein-1'in TPA yanıt elemanına DNA üzerinde bağlanmasını arttırdıkları saptanmıştır (Chen ve ark. 1997, Ozaki ve Chuang 1997). Yine çalışmalarda lityumun aktivator protein-1 DNA bağlanmasında yaptığı bu etkinin gen ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Chen ve ark. 1997, 1998, Ozaki ve Chuang 1997, Yuan ve ark. 1998). Bu bulgulara dayanarak, lityum ve valproatın aktivator protein-1 transkripsiyon faktörü yolu üzerinden, gen ekspresyonunu uyardıkları ve bu etkilerin de bu ilaçların uzun süreli etkilerinde önemli bir rol oynadıkları sonucu çıkarılabilir.

Lityumun aktivator 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 varsayımına paralel olarak, lityumun yine tedavi düzeylerinde, glikojen sentetaz kinaz-3(3) (GSK-3(3)) etkinliğini baskıladığı gösterilmiştir (Klein ve Melton 1996, Hedgepeth ve ark. 1997, Stambolic ve ark. 1997). GSK-3(3)'ün c-jun'u fosfatlayarak aktivator protein-1'in, TPA yanıt elemana bağlanmasını azalttığı bilinmektedir. Dolayısıyla, lityum GSK-3(3) 'in etkinliğini azaltarak TPA yanıt elemanının aktivator protein-1'e bağlanmasını arttırıyor olabilir. İlginç olan bir diğer bulgu ise lityumun GSK-3(3) üzerindeki etkileri-

nin benzer biçimde valproat tarafından da oluşturuluyor olmasıdır (Chen ve ark. 1999). Lityum ve valproatın hücre içi sinyal ileti sisteminde oluşturdukları bu etkiler Şekil 2'de özetlenmiştir.

### **Lityum-valproat-protein kinaz C etkileşimi**

Protein kinaz C ailesi insan beyninde farklı oranlarda dağılım gösteren ve fosforilasyon yapan en az 12 adet izoenzimden oluşur. Herbir izoenzimin, ikincil haberci uyarınları, substrat afiniteleri (enzim tarafından katalize edilen tepkimelerdeki öncül madde duyarlılıkları) farklı olup, farklı hücresel işlevlerde rol oynarlar (Huang 1989, Nishizuka 1992, Tanaka ve Nishizuka 1994). Kronik lityum uygulamasının sıçan beyni hipokampusunda ve insan hücre kültürlerinde, membranla ilişkili protein kinaz C-a ve -e izoformlarında anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Manji ve ark. 1996, 1993). Yine tedavi düzeylerindeki kronik valproat uygulaması da, protein kinaz C'nin aynı izoformlarında benzer bir azalmaya neden olmaktadır (Chen ve ark. 1994). Protein kinaz C'nin kalsiyum ile uyarılan ve DAG bağımlı bir protein kinaz olduğu, sinyal iletiminin düzenlenmesi, iyon kanallarının işlevleri ve gen regülasyonu gibi uzun süreli etkilerde rol oynadığı bilinmektedir (Lenox 1996). Ayrıca, lityumun protein kinaz C-a ve -e izoformları üzerinde yaptığı etkilerin in vivo ortamda myo-inositol uygulanması ile geri döndürülebildiği bildirilmiştir (Manji ve ark. 1996). Bu demek olur ki, hücre içi myo-inositolünün azalması en azından lityum için bu etkilerin başlamasında rol oynayan ilk basamaktır (olasılıkla valproat için bu başlangıç etkisi myo-inositol dışında başka sistemler üzerinden olmaktadır, çünkü valproat myo-inositol üzerinde böyle bir etki oluşturmamaktadır) (Yıldız ve ark. baskıda).

Lenox ve arkadaşları (1992), kronik lityum tedavisinin sıçan hippocampusunda miristollenmiş (myristoylated) alenin-zengin C kinaz substratı (MARCKS) proteininde azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. MARCKS beyinde protein kinaz C substratıdır ve fosforilasyon yolu ile protein kinaz C'nin hücresel yerini ve etkinliğini düzenler. MARCKS kalsiyuma bağımlı olarak kalmodulin ile bağlanır ve filamentöz aktinin çapraz bağlanmalarının oluşmasında rol oynar. Böylece hücre iskeletinin yeniden yapılanmasına ve nöroplastisitenin (sinyal iletimi ve nörotransmitter salınımı gibi işlevlerde) sağlanmasına katkıda bulunur

(Lenox ve ark. 1996). Bu bağlamda, daha önce sözü edilen mutant (genetik olarak kusurlu) olmayan *Drosophila* sineklerinde, lityumun sinaptik vezikül işlevlerinde meydana getirdiği değişiklikler de, MARCKS ve protein kinaz C ile ilgili olabilir. İlginç olarak, valproatın da MARCKS proteininde benzer bir azalmaya yol açtığı, üstelik valproatın, 7 günlük lityum tedavisinin yaptığı düzeyde bir azalmayı, 3 günde sağladığı gözlenmiştir. Valproatın klinik olarak gözlenen antimanik etkisinin, lityuma göre daha çabuk ortaya çıkması, bu moleküler bulguları daha da anlamlı kılmaktadır (Lenox ve ark. 1996). Lityum ve valproatın bu etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Ayrıca, kültür ortamına myo-inositol eklenmesi, lityumun MARCKS proteininde meydana getirdiği azaltıcı etkiyi önlerken, valproatın etkisini değiştirmemektedir (Lenox ve ark. 1996). Bu bulgular ile, lityumun MARCKS proteininde yaptığı etkilerin başlangıç noktası, hücre içi inositolünün azalması ile ilişkili iken, valproatın etkisinin farklı yollarla ortaya çıktığı yorumu yapılabilir.

#### **Lityum ve valproatın bir başka ortak etkisi**

Lityum ve valproatın benzer etkileri ile ilgili bu bulgulara yakın zamanlarda bir yenisi eklenmiştir. Bu etki daha önce hiç düşünülmemiş sürpriz bazı moleküller üzerinde gözlenmiştir.

Chen ve arkadaşları (1999), kronik lityum ve de kronik valproat uygulanmasının, frontal kortekte polyoma virüsü enhancer binding (arttırıcı-bağlayan) proteinin (PEBP-2(3), transkripsiyon faktörünün, haberci-RNA düzeylerini arttırdıklarını bulmuşlardır. PEBP-2(3) proteini beyinde, B hücreleri lenfoma proteini-2 (Bcl-2)'nin sentezini transkripsiyonel olarak düzenler. Buna bağlı olarak da, PEBP-2(3) daki bu artış, Bcl-2 düzeylerinde güçlü bir artışa neden olmaktadır (Chen ve ark. 1999). İmmunoblotting çalışmaları ile bu artış ölçülmüş, lityum ve valproatın sıçan beyni frontal korteksinde Bcl-2 düzeylerini iki katma çıkardıkları gösterilmiştir (Chen ve ark. 1999, Manji ve ark. 2000).

Bcl-2'nin nöroprotektif (sinir hücreleri koruyucu) bir protein olduğu, in vitro ortamda ve sıçan sinir sisteminde in vivo ortamda, zararlı etkilere karşı hücrelerin yaşam gücünü arttırdığı bilinir (Lawrence ve ark. 1996). Yakın zamanlarda bipolar hastalarda yapılan kontrollü bir proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmasında,

başlangıçta ve dört haftalık lityum tedavisi sonrasında beyinde hücrenin yaşam ve işlev niteliğini gösteren bir molekül olan N-asetil-aspartat düzeyleri ölçülmüş, lityum tedavisi sonrası beyinde N-asetil-aspartat düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (Moore ve ark. 2000).

Daha önce lityumun GSK-3(3) enzimini baskılayıcı etkisine değinilmişti. Ancak bu etkinin sonucu ortaya çıkan bir başka etki daha bulunmuştur ki, bu daha çok hücre yaşamının korunmasıyla ilişkili olduğundan bu bölümde anlatılacaktır. GSK-3(3) enzimi tau ve beta katenin denilen bir başka molekülün fosfatlanmasını, dolayısıyla da işlevini denetler. Tau ve beta katenin, Alzheimer hastalığında gözlenen hücre ölümüyle ilişkili bulunmuştur. Yani lityum ve olasılıkla valproat, Bcl-2 düzeylerinde meydana getirdikleri artışa ek olarak, bu sistem üzerinden de bipolar bozukluğun neden olabileceği hücre yıkımını ya da hasarlanmayı denetliyor olabilirler (Manji ve ark. 2000).

Bu açıdan bakıldığında, bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında, ventriküler büyüme gibi beyin atrofi bulgularının bildirilmiş olmasına karşın (Soares ve Mann 1997, Videbeck 1997), özellikle son yıllarda bipolar bozukluğun beyin işlevlerinde yıkıma neden olmadığına öne sürülmesi ilginçtir. Belki de lityum ve valproatın giderek daha yaygın ve uygun olarak kullanılıyor olması hastalığın doğal gidişini etkilemekte ve hastaları zamanla ortaya çıkabilecek olan işlevsel yıkımdan korumaktadır.

Sonuç olarak, lityumun duygudurum düzenleyici etkisinin keşfi, psikiyatri tarihinde bir dönüm noktası oluşturmuş olmakla birlikte, bu basit katyonun böylesine karmaşık bir hastalığı nasıl kontrol altında aldığı henüz tüm ince ayrıntıları ile ortaya konamamıştır. Ancak, lityumun etki mekanizması başlangıçta düşünülenenden çok daha karmaşık görünmekte, öncül bazı değişiklikleri, beynin uyum sağlayıcı (adaptif) mekanizmaları izlemektedir.

Nöropsikofarmakoloji araştırmalarının son on yılı, önemli gelişmelere sahne olmuş, yakın gelecekte lityumun ve benzer biçimde duygudurum düzenleyici etkisi olan valproatın etki mekanizmalarının tam olarak belirlenebileceği umudunu doğurmuştur.

Duygudurum düzenleyici ilaçların etki mekanizmalarına ilişkin böylesine bir ilerleme sağlan-

mış olmasına karşın, bu etkilerin hastalığın patofizyolojisi, duygudurumdaki değişimlerin fizyolojisi ile nasıl bir ilişkisi olduğuna yönelik veriler henüz kuramsal düzeydedir. Bu ilaçların etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması, da-

ha etkili ve daha güvenli yeni duygudurum düzenleyici ilaçların keşfini mümkün kılacağı gibi, manik-depresif hastalığın patofizyolojisi ve etiyolojisini de anlamamıza, dolayısıyla da milyonlarca insanın hayatında kayda değer olumlu bir etki sağlanmasına yardımcı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

Actiarya JK, Labarca P, Delgado R ve ark. (1998) Synaptic defects and compensatory regulation of inositol metabolism in inositol polyphosphate 1-phosphatase mutants. *Neuron*, 20:1219-1229.

Atack JR (1996) Inositol monophosphatase, the putative therapeutic target for lithium. *Brain Res Rev*, 22:183-190.

Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR ve ark. (1989) Neural and developmental actions of lithium: A unifying hypothesis. *Cell*, 59:411-419.

Cade J (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Australia*, 2:349-352.

Chen G, Huang LD, Jiang YM ve ark. (1999) The mood stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem*, 72:1327-1330.

Chen G, Manji HK, Hawver DB ve ark. (1994) Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C  $\alpha$  and  $\epsilon$  in vitro. *J Neurochem*, 63:2361-2364.

Chen G, Yunan PX, Hawver DB ve ark. (1997) Increase in AP-1 transcription factor DNA binding activity by valproic acid. *Neuropsychopharmacol*, 16:238-245.

Chen G, Yunan PX, Jiang YM ve ark. (1998) Lithium increase tyrosine hydroxylase levels both in vivo and in vitro. *J Neurochem*, 70:1768-1771.

Chen G, Zeng WZ, Yuan PX ve ark. (1999) The mood stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem*, 72:879-882.

De Camilli P, Emr SD, McPherson PS ve ark. (1996) Phosphoinositides as regulators of membrane traffic. *Science*, 271:1533-1539.

Godfrey PP (1989) Potentiation by lithium of CMP-phosphatidate formation in carbachol-stimulated rat cerebral cortical slices and its reversal by myo-inositol. *Biochem J*, 258:621-624.

Goodwin FK, Jamison KR (1990) *Manic-Depressive Illness*. New York, NY Oxford University Press.

Hedgpeth CM, Conrad LJ, Zhang J ve ark. (1997) Activation of the Wnt signaling pathway: A molecular mechanism for lithium action. *Dev Biol*, 185:82-91.

Hsiao JK, Manji HK, Chen GA ve ark. (1992) Lithium administration modulates platelet Gi in humans. *Life Sci*, 50:227-233.

Huang KP (1989) The mechanism of protein kinase C activation. *Trends Neurosci*, 12:425-432.

Hughes P, Dragunow M (1995) Induction of immediate early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev*, 47:133-178.

Hyman SE, Nestler EJ (1996) Initiation and Adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry*, 153:151-162.

Jope RS, Williams MB (1994) Lithium and brain signal transduction systems. *Biochem Pharmacol*, 47:429-441.

Karin M, Smeal T (1992) Control of transcription factors by signal transduction pathways: The beginning of the end. *Trends Biochem Sci*, 17:418-422.

Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM ve ark. (1998) Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl 6): 74-81.

Klein PS, Melton DA (1996) A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci*, 93:8455-8459.

Kofman O, Belmaker RH (1993) Biochemical, behavioral and clinical studies of the role of inositol in lithium treatment and depression. *Biol Psychiatry*, 34:839-852.

Lawrence MS, Ho DY, Sun GH ve ark. (1996) Overexpression of Bcl-2 with herpes simplex virus vectors protects CNS against neurological insults in vitro and in vivo. *J neurosci*, 16:486-496.

Lenox RH, Hendley D, Ellis J ve ark. (1988) Desensitization of muscarinic receptor-coupled phosphoinositide hydrolysis in rat hippocampus: Comparisons with the  $\alpha$ -adrenergic response. *J Neurochem*, 50:558-564.

Lenox RH, McNamara RK, Papke RL ve ark. (1998) Neurobiology of lithium: An update. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl. 6): 37-47.

Lenox RH, McNamara RK, Watterson JM ve ark. (1996) Myristoylated Alanine-rich C kinase substrate (MARCKS): A molecular target for the therapeutic action of mood stabilizers in the brain. *J Clin Psychiatry*, 57 (suppl. 13):23-31.

Lenox RH, Watson DG, Patel J ve ark. (1992) Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res*, 570:333-340.

Manji HK, Bechuk JM, Moore GJ ve ark. (1999) Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: Therapeutic implications. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl. 2): 27-39.

Manji HK, Bersudsky Y, Chen G ve ark. (1996) Modulation of protein kinase C isozymes and substrates by lithium: The role of myo-inositol. *Neuropsychopharmacol*, 15:370-381.

Manji HK, Etcheberrigaray R, Chen G ve ark. (1993) Lithium decreases membrane-associated protein kinase C in hippocampus: selectivity for the  $\alpha$  isozyme. *J Neurochem*, 61:2303-2310.

Manji HK, Moore GJ, Chen G ve ark. (2000) Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl. 9): 82-96.

Masana MI, Bitran JA, Hsiao JK ve ark. (1992) In vivo evidence that lithium inactivates Gi modulation of adenylate cyclase in brain. *J Neurochem*, 59:200-205.

Moore GJ, Bechuk JM, Hasanat K ve ark. (2000) Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry*, 48:1-8.



- Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK ve ark. (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.
- Nahorski SR, Ragan CI, Challiss RAJ ve ark. (1991) Lithium and the phosphoinositide cycle: An example of uncompetitive inhibition and its pharmacological consequences. *Trends Pharmacol Sci*, 12:297-303.
- Nishizuka Y (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*, 258:607-614.
- Ozaki N, Chuang DM (1997) Lithium increases transcription factor binding to AP-1 and cyclic AMP-response element in cultured neurons and rat brain. *J Neurochem*, 69:2336-2344.
- Renshaw PF, Joseph NE, Leigh JS ve ark. (1986a) Chronic dietary lithium induces increased levels of myo-inositol-1-phosphatase activity in rat cerebral cortex homogenates. *Brain Res*, 380:401-404.
- Renshaw PF, Summers JJ, Renshaw CE ve ark. (1986b) Changes in the <sup>31</sup>P NMR spectra of cats receiving lithium chloride systemically. *Biol Psychiatry*, 21:694-698.
- Shamir A, Ebstein RP, Nemanov L ve ark. (1998) Inositol monophosphatase in immortalized lymphoblastoid cell lines indicates susceptibility to bipolar disorder and response to lithium therapy. *Mol Psychiatry*, 3:481-482.
- Sherman WR, Gish BG, Honchar MP ve ark. (1986) Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Fedn Proc*, 45:2639-2646.
- Sherman WR, Munsell LY, Gish BG ve ark. (1985) Effects of systemically administered lithium on phosphoinositide metabolism in rat brain, kidney and testis. *J Neurochem*, 44:798-807.
- Soares JC, Mann JJ (1997) The anatomy of mood disorders-Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*, 41:86-106.
- Stambolic V, Ruel LR, Woodgett JR ve ark. (1997) Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signaling in intact cells. *Curr Biol*, 6:1664-1668.
- Tanaka C, Nishizuka Y (1994) The protein kinase C family for neuronal signaling. *Annu Rev Neurosci*, 17:551-567.
- Tricklebank MD, Singh L, Jackson A ve ark. (1991) Evidence that a proconvulsant action of lithium is mediated by inhibition of myo-inositol phosphatase in mouse brain. *Brain Res*, 558:145-148.
- Videbech P (1997) MRI findings in patients with affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 96:157-168.
- Yıldız A, Demopolus CM, Moore CM ve ark. (2000) Effect of chronic lithium on phosphoinositide metabolism in the human brain: A proton-decoupled <sup>31</sup>P MRS study. *Biol Psychiatry*, baskıda.
- Yuan PX, Chen G, Huang LD ve ark. (1998) Lithium stimulates gene expression through the AP-1 transcription factor pathway. *Mol Brain Res*, 58:225-230.