

Ketamina – długa droga od anestetyku do prototypowego leku przeciwdepresyjnego. Przegląd potencjalnych mechanizmów działania

Ketamine – a long way from anesthetic to a prototype antidepressant. Review of potential mechanisms of action

Bartłomiej Pochwat

Institut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie,
Zakład Neurobiologii

Summary

Published research studies on the antidepressant activity of ketamine in the last twenty years have significantly changed the way people think about potential new antidepressants and the biological basis of depression. The symptoms of depression may subside for several days after the administration of a dose of ketamine. In contrast, achieving a therapeutic effect with classic antidepressants requires chronic administration. The critical issue for ketamine is understanding the biological basis of its amazing effects. Because one of the main molecular mechanisms of ketamine action is the blockade of NMDA-activated glutamate receptors, a great effort has been directed at understanding the role of the glutamate system in the pathophysiology of depression and the unique antidepressant profile of ketamine.

This review discusses the most relevant glutamate hypotheses explaining the molecular and cellular mechanisms of ketamine action. In the first place, phenomena such as the disinhibition of glutamate release and the inhibition of NMDA receptors stimulated by spontaneously released glutamate are discussed, followed by the relationship between the antidepressant effects of ketamine, glutamate and the functioning of the lateral habenula. The last part of the review discusses the involvement of the individual enantiomers and ketamine metabolites in its antidepressant activity.

Słowa kluczowe: ketamina, antagoniści receptora NMDA, depresja

Key words: ketamine, NMDA receptors antagonists, depression

Historia

W marcu 1956 roku w laboratorium firmy farmaceutycznej Parke Davis w Detroit amerykański chemik Victor Madox zsyntetyzował fencyklidynę [1]. Początkowe badania przedkliniczne ujawniały niespotykany wpływ fencyklidyny na zachowanie zwierząt należących do różnych gatunków. Wobec powyższego kierownictwo firmy Parke Davis zdecydowało się na przeprowadzenie prób klinicznych, których celem było zbadanie potencjalnej aktywności anestetycznej fencyklidyny. Od samego początku było jasne, że fencyklidyna podana w odpowiedniej dawce jest bezpieczniejsza niż większość ówczesnie dostępnych anestetyków. Niestety niektóre wywoływane przez nią efekty uboczne budziły zaniepokojenie. U około 30% pacjentów rozwijał się stan delirium charakteryzujący się halucynacjami i marzeniami sennymi, które mogły przechodzić w ostre stany pobudzenia. Ponadto osoby będące pod wpływem fencyklidyny miały wrażenie szybowania w przestrzeni oraz odczuwały znaczące zaburzenie psychomotoryki własnego ciała [1, 2]. Ze względu na te dość wyraźne działania niepożądane w Parke Davis zapadła decyzja o kontynuowaniu badań nad bezpieczniejszymi pochodnymi macierzystej cząsteczki. W sierpniu 1964 roku cząsteczka CI-581, znana dzisiaj jako ketamina, po raz pierwszy została podana ludziom. Już pierwsze próby dowiodły, że ketamina jest skutecznym anestetykiem, o krótszym czasie działania niż fencyklidyna. Ponadto ryzyko wystąpienia delirium po podaniu ketaminy było znacznie niższe. Jako że z działaniem anestetycznym obserwowanym po podaniu ketaminy wiązał się osobliwy stan świadomości polegający na czymś w rodzaju sensorycznego odłączenia pacjentów od świata, ten typ anestezji został nazwany anestezją zdysocjowaną, a lek, który ją indukuje – anestetykiem dysocjacyjnym [1, 2].

W ciągu ostatnich dwudziestu lat ketamina po raz kolejny znalazła się w centrum uwagi farmakologów i lekarzy klinicyistów. Ów renesans zawdzięcza przede wszystkim pracy badawczej amerykańskich psychiatrów z Uniwersytetu Yale [3], którzy w 2000 roku opublikowali wyniki badań pokazujące, że pojedyncza, subanestetyczna dawka (0,5mg/kg/100min) podana we wlewie dożylnym może być skuteczna w leczeniu depresji. W kolejnych latach różne grupy lekarzy wykazały przeciwdepresyjną aktywność ketaminy w leczeniu chorób afektywnych. Potwierdzono skuteczność ketaminy w depresji lekoopornej, w depresji u osób z chorobą dwubiegunową, a także u chorych na depresję ze współwystępującymi myślami samobójczymi [4–7]. Zwieńczeniem badań nad przeciwdepresyjną aktywnością ketaminy było zarejestrowanie przez FDA w USA jej enancjomeru (S-ketaminy) w postaci spreju donosowego w leczeniu depresji lekoopornej.

Najbardziej zadziwiające w tych wszystkich badaniach były niewątpliwie trzy rzeczy. Po pierwsze, do uzyskania skuteczności terapeutycznej potrzebne było podanie pojedynczej dawki leku. Po drugie, początek działania leku pojawiał się szybko – już po kilku godzinach od wykonania wlewu obserwowano poprawę nastroju u pacjenta. Po trzecie, w zależności od osobniczych różnic, remisja utrzymywała się od kilku dni do dwóch tygodni [8]. Działania niepożądane, takie jak: depersonalizacja, dysocjacja czy zaburzenia percepcji, pojawiały się w pierwszych kilkudziesięciu minutach od rozpoczęcia wlewu. Stopień ich nasilenia był dużo niższy niż po podaniu dawki

anestetycznej [4–7]. W porównaniu do klasycznych monoaminergicznych leków przeciwdepresyjnych ketamina działa szybciej, dłużej i nie wymaga chronicznego stosowania [9]. Tak istotne różnice w sposobie działania ketaminy i monoaminergicznych leków przeciwdepresyjnych są przyczynkiem do postawienia pytania o jej wyjątkowy mechanizm działania. Zrozumienie biologicznych procesów stojących za jej niespotykanym profilem klinicznym jest szansą na powstanie nowej generacji leków przeciwdepresyjnych o szybkim początku działania. Ponadto kompleksowe poznanie mechanizmu działania ketaminy może dać odpowiedź na pytanie, czy jest możliwe odseparowanie jej działań niepożądanych od efektów terapeutycznych. W związku z tym w dalszej części tego artykułu przeglądowego zostaną omówione najlepiej ugruntowane empirycznie hipotezy wyjaśniające przeciwdepresyjne właściwości ketaminy.

Ketamina i glutaminian

Podstawowy, molekularny punkt uchwytu ketaminy znany jest od pierwszej połowy lat 80. ubiegłego stulecia, kiedy to grupa brytyjskich badaczy odkryła [10], że zarówno ketamina, jak i fencyklidyna hamują pobudzenie neuronów rdzeniowych szczurów poprzez blokadę glutaminianergicznych jonotropowych (mechanizm efektorowy receptora jest związany z napływem jonów do wnętrza komórki) receptorów NMDA (receptory dla kwasu-N-metylo-D-asparaginowego). Wyniki badań, które ukazały się w późniejszych latach [11], w dokładniejszy sposób wyjaśniły ten mechanizm, precyzując, że ketamina jest tzw. antagonistą receptora NMDA zależnym od użycia (*use-dependent antagonist*). Co oznacza, że aby zablokować receptor NMDA, musi napotkać go w stanie otwartym. W warunkach fizjologicznych receptory NMDA aktywowane są w dosyć skomplikowany sposób. Dopiero gdy do receptora zostaną przyłączone dwie cząsteczki koagonisty (glicyny lub seryny), dwie cząsteczki endogennego agonisty glutaminianu (główny neuroprzekaźnik pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym) oraz jeśli poprzez depolaryzację zostanie usunięty jon magnezowy znajdujący się we wnętrzu molekularnego kanału, dochodzi do aktywacji receptora. W jej następstwie poprzez kanał receptora do wnętrza neuronu wnikają jony wapnia oraz sodu, z kolei na zewnątrz wypływają jony potasu. Następnie wapń, jako wtórny przekaźnik, który przedostał się do wnętrza komórki nerwowej, aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału, co zmienia stan funkcjonalny, a także często morfologię i strukturę komórki nerwowej [12].

Warto wspomnieć, że receptory NMDA zbudowane są z podjednostek, w obrębie których występuje zróżnicowanie strukturalne. Ma to niebagatelne znaczenie w kontekście badania mechanizmu działania ketaminy oraz poszukiwania nowych leków przeciwdepresyjnych. Podstawową jednostką strukturalną receptora NMDA są jego białkowe podjednostki. Pojedynczy receptor jest tetramerem. Oznacza to, że składa się on z czterech podjednostek. W każdym receptorze występują obligatoryjnie dwie podjednostki GluN1 (miejsce wiązania dla koagonisty) oraz występujące w różnych konfiguracjach podjednostki GluN2A, GluN2B, GluN2C czy GluN2D (podjednostki GluN2 są miejscem wiązania dla glutaminianu). W niektórych regionach mózgu odkryto receptory NMDA składające się z podjednostek GluN3, które są glicyno-

zależne. Należy podkreślić, że skład podjednostek decyduje m.in. o kinetycznych i elektrofizjologicznych właściwościach poszczególnych receptorów, sposobie ich regulacji oraz o tym, które procesy wewnątrzkomórkowe są włączane w następstwie aktywacji receptora [12].

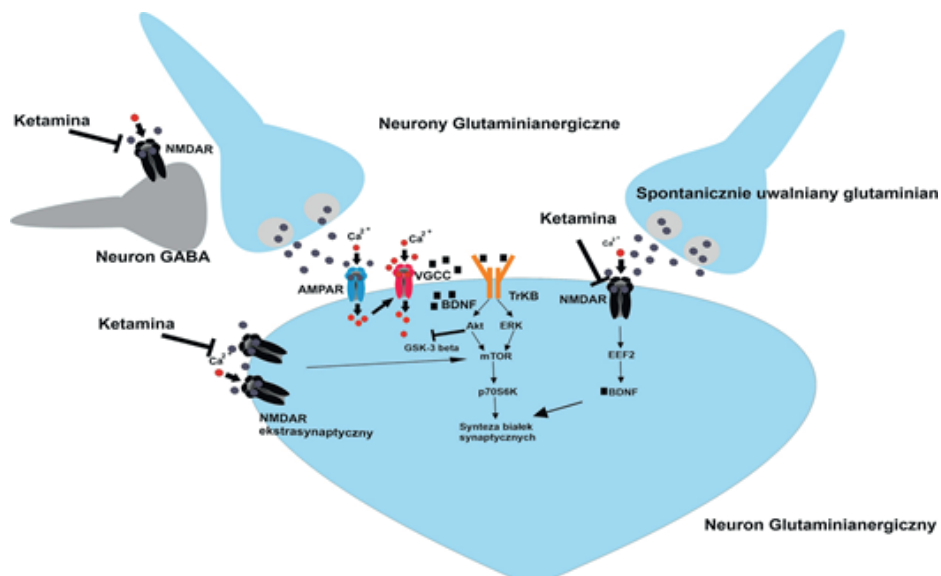
Pomimo iż od 1983 roku wiadomo, że ketamina jest antagonistą receptora NMDA i jej biologiczne efekty są powiązane z modyfikacją funkcjonowania układu glutaminianergicznego [10], to na połączenie blokady tego receptora z aktywnością przeciwdepresyjną należało poczekać jeszcze kilka lat. Na początku lat 90. w USA grupa farmakologów skupiona wokół osoby Phila Skolnicka [13] opublikowała szereg prac badawczych, których wyniki jednoznacznie wskazywały na przeciwdepresyjną aktywność antagonistów receptora NMDA takich jak MK-801 czy AP-7 u gryzoni. Ponadto ci sami naukowcy [14, 15] dowiedli, że inne związki o właściwościach przeciwdepresyjnych mogą regulować ekspresję receptorów NMDA w mózgu szczurów. W tym miejscu koniecznie trzeba podkreślić udział polskich badaczy w badaniach nad antydepresyjną aktywnością antagonistów receptorów NMDA i rolą receptorów NMDA w depresji. W tamtym okresie polscy farmakolodzy tacy jak Piotr Popik i Gabriel Nowak stanowili trzon grupy badawczej Skolnicka, w istotny sposób przyczyniając się do zapoczątkowania zainteresowania antagonistami receptora NMDA w leczeniu depresji.

Choć badania grupy Skolnicka rozpoczęły się na początku lat 90., a pierwsza próba kliniczna z ketaminą miała miejsce w 2000 roku, to najwcześniejsza kompleksowa hipoteza, która wyjaśniała unikatowy, przeciwdepresyjny mechanizm działania ketaminy, została sformułowana dopiero w 2010 roku i jest ona dopracowywana po dzień dzisiejszy.

Odhamowanie uwalniania glutaminianu poprzez blokadę receptorów NMDA znajdujących się na interneuronach GABA jako główna hipoteza wyjaśniająca przeciwdepresyjny mechanizm działania ketaminy

Zrozumienie przeciwdepresyjnego mechanizmu działania ketaminy nierozdzielnie wiąże się z podaniem dokładnego molekularnego punktu uchwytu dla leku, np. wskazanie podtypu receptorów NMDA, których blokada decyduje o jego aktywności przeciwdepresyjnej oraz wyjaśnieniu, jakie mechanizmy biologiczne są aktywowane w wyniku przyłączenia się leku do właściwego dla niego molekularnego punktu uchwytu. Mechanizmy te muszą tłumaczyć szybki początek działania oraz długotrwały efekt terapeutyczny. Najbardziej złożoną i integralną propozycją wyjaśniającą przeciwdepresyjny mechanizm działania ketaminy jest tzw. hipoteza aktywacji kinazy mTOR poprzez odhamowanie uwalniania glutaminianu. Jak wcześniej wspomniano, hipoteza ta po raz pierwszy została opublikowana w 2010 roku przez grupę farmakologów amerykańskich kierowanych przez Ronalda Dumana i nadal jest konsekwentnie rozwijana [16]. Jednak już kilkanaście lat wcześniej ukazały się wyniki badań, które później miały stanowić bardzo istotną przesłankę dla tej hipotezy. W 1997 roku ukazał się artykuł, w którym autorzy wykazali, że subanestetyczne dawki ketaminy (10–30 mg/kg masy ciała) zwiększają uwalnianie glutaminianu w korze przedczołowej szczurów. Co ciekawe, zjawisko to nie było obserwowane w przypadku wyższych i an-

estetycznych dawek ketaminy [17]. Duman, publikując w 2010 roku swoją pierwszą pracę poświęconą wyjaśnieniu przeciwdepresyjnej aktywności ketaminy, aktywację kinazy mTOR uczynił centralnym punktem swojej hipotezy [16]. Wtedy nie było jednak wiadomo, w jaki sposób ketamina aktywuje ten szlak. Od samego początku zastanawiające było to, że aktywację mTOR zaobserwowano tylko po podaniu niższych dawek ketaminy [16], co korelowało z uprzednio opisanymi wynikami badań dotyczącymi uwalniania glutaminianu [17]. W następnych latach Duman w swoich publikacjach przeglądowych [18, 19] postulował, że kluczowe dla przeciwdepresyjnego mechanizmu działania ketaminy i związanej z nim aktywacji kinazy mTOR może być odhamowanie uwalniania glutaminianu w korze przedczołowej szczurów. Tym samym do wyjaśnienia pozostawały dwie kwestie: w jaki sposób związek, który blokuje układ glutaminianergiczny, może zwiększać uwalnianie glutaminianu i jak zwiększone uwalnianie glutaminianu może prowadzić do aktywacji kinazy mTOR. Należy tutaj podkreślić, że na początku był to jedynie niedowiedziony teoretyczny postulat, który zakładał, że zwiększone uwalnianie glutaminianu przez ketaminę w korze przedczołowej szczurów może być wywołane przez blokadę receptorów NMDA znajdujących się na hamujących interneuronach GABA (kwas gamma-aminomasłowy) unerwiających glutaminianergiczne komórki piramidowe w tym regionie. Następstwem tej blokady miało być zahamowanie funkcji interneuronów GABA i zwiększona aktywność komórek piramidowych unerwianych przez te interneurony. Konsekwencją tego jest zwiększone uwalnianie glutaminianu z korowych komórek piramidowych (tzw. *glutamate burst*) (ryc. 1) [18, 19]. Dopiero badania Dumana i jego współpracowników, które ukazały się w 2020 roku [20, 21], potwierdziły, że ketamina blokuje receptory



Rycina 1. Abstrakt graficzny. Przeciwdepresyjny mechanizm działania ketaminy.

NMDA znajdujące się na interneuronach GABA u gryzoni. Co więcej wyniki tych badań wskazują, że dla przeciwdepresyjnego efektu ketaminy fundamentalna jest blokada receptorów NMDA zawierających w swej strukturze podjednostkę GluN2B. Innymi słowy, w myśl tej hipotezy blokada interneuronalnych receptorów NMDA i następujące po niej wzmożone uwalnianie glutaminianu przez komórki piramidowe są mechanizmami inicjującymi szereg dalszych molekularnych i komórkowych zdarzeń, które stanowią biologiczny substrat dla przeciwdepresyjnej aktywności ketaminy. W następnym etapie uwolniony z zakończeń presynaptycznych glutaminian wiąże się z postsynaptycznymi glutaminianergicznymi receptorami AMPA, które aktywują kanały wapniowe zależne od potencjału VGCC (*voltage gated calcium channels*). Dostając się w ten sposób do wnętrza komórki nerwowej jony wapnia zwiększają uwalnianie z zakończeń postsynaptycznych BDNF (*brain derived neurotrophic factor*). W przypadku ketaminy uwolniony na zewnątrz neuronu BDNF łączy się z receptorami TrkB (*tropomyosin receptor kinase B*), następnie je aktywując. W kolejnym kroku receptor TrkB poprzez fosforylację aktywuje wewnątrzkomórkowe kinazy białkowe takie jak Akt i ERK (*extracellular regulated kinase*) i hamuje szlak kinazy GSK-3. Aktywne kinazy Akt i ERK prowadzą do uczynnienia kinazy mTOR, która z kolei pobudza swoje efektorowe kinazy takie jak p70SK i 4EBP1. Ostatecznym molekularnym skutkiem wzmożonej aktywności szlaku Akt/ERK/mTOR jest lokalna, zachodząca w kolcach dendrytycznych translacja białek synaptycznych min. PSD-95 (*postsynaptic density protein-95*), synapsyny I czy podjednostki GluA1 receptora AMPA. Zwiększonej syntezy białek synaptycznych towarzyszy zwiększona gęstość kolców dendrytycznych w komórkach piramidowych kory przedczołowej szczurów [18, 19, 22].

W tym miejscu warto dodać dwie istotne informacje. Po pierwsze, że zwiększona ekspresja BDNF była także odnotowywana po chronicznym podawaniu klasycznych leków przeciwdepresyjnych [18], jednak jak dotąd nie sformułowano przekonującej hipotezy, za pomocą jakiego mechanizmu klasyczne leki przeciwdepresyjne mogłyby prowadzić do uwolnienia BDNF poza komórkę neuronalną. Po drugie, kluczową rolę BDNF w przeciwdepresyjnym mechanizmie ketaminy potwierdziły także inne badania grupy Dumana [23], przeprowadzone na myszach modyfikowanych genetycznie. Myszy te posiadały allel BDNF Val66Met. Zwierzęta z taką wersją genu BDNF mają upośledzone wewnątrzkomórkowe mechanizmy odpowiedzialne za ekspresję dojrzałej postaci BDNF oraz za jego transport w zakończeniach dendrytycznych, równocześnie będąc opornymi na przeciwdepresyjne działanie ketaminy.

W 2011 roku ci sami naukowcy [24] wykazali, że pojedyncza dawka ketaminy odwraca u szczurów behawioralne, molekularne i anatomiczne skutki chronicznego nieprzewidywalnego stresu przejawiające się anhedonią obserwowaną w teście preferencji sacharozy, obniżoną ekspresją białek synaptycznych oraz zmniejszoną gęstością kolców dendrytycznych w korze przedczołowej. Terapeutyczny efekt na wszystkich wyżej wymienionych poziomach utrzymywał się co najmniej przez siedem dni. Rekapitulując, w zgodzie z hipotezą odhamowania uwalniania glutaminianu aktywacja kinaz takich jak Akt, ERK, mTOR przez BDNF wiąże się z początkiem przeciwdepresyjnego działania leku, natomiast utrzymywanie się efektów przeciwdepresyjnych skorelowane jest ze zwiększoną syntezą białek synaptycznych i rearanżacją połączeń

synaptycznych, związanych ze zmianą gęstości kolców dendrytycznych w korze przedczołowej. Ponadto farmakologiczna blokada newralgicznych komponentów tej molekularnej kaskady, takich jak kinazy mTOR, ERK, Akt czy receptory AMPA, prowadziła do zahamowania przeciwdepresyjnej aktywności ketaminy [16, 24].

Bez wątpienia omówiona powyżej hipoteza wyjaśniająca przeciwdepresyjny mechanizm działania ketaminy jest najbardziej rozbudowaną, teoretyczną propozycją poświęconą temu zagadnieniu. Jednakże nie wszystkie grupy badawcze były w stanie opisać powyżej ustalenia potwierdzić. Ponadto hipoteza odhamowania uwalniania glutaminianu nie wyjaśnia faktu, dlaczego inni antagoniści receptora NMDA nie wywołują tak szybkich i długotrwałych efektów przeciwdepresyjnych. Dlatego też powstały hipotezy alternatywne, które również są warte omówienia. Konkurencyjność nie zakłada z góry sprzeczności, często są to hipotezy, których treści wzajemnie się przenikają bądź uzupełniają.

Bezpośrednie hamowanie receptorów NMDA znajdujących się na neuronach glutaminianergicznym

W 2011 roku w czasopiśmie „Nature” zostały opublikowane wyniki badań uzyskane przez zespół amerykańskich farmakologów pod kierownictwem Lisy Monteggia. Już na pierwszy rzut oka było widać, że pomimo pewnych cech wspólnych ustalenia tej grupy w kilku istotnych punktach różnią się od kluczowych założeń hipotezy odhamowania glutaminianu. Zwornikowym punktem tej hipotezy jest blokowanie przez ketaminę receptorów NMDA, które są aktywowane przez spontanicznie uwalniany glutaminian, który wywołuje tzw. miniaturowe pobudzające prądy postsynaptyczne mEPSC (*miniature excitatory postsynaptic currents*) w hipokampie myszy [25]. W sytuacji fizjologicznej, gdy uwalniany glutaminian bez przeszkód wiąże się z receptorem NMDA, dochodzi do aktywacji kinazy czynnika eEF2 (*eukaryotic elongation factor 2*) (ryc. 1). Kinaza ta poprzez fosforylację dezaktywuje czynnik eEF2, wstrzymując w ten sposób procesy translacji (min. zahamowana zostaje translacja BDNF). W wyniku podania ketaminy spontanicznie uwalniany glutaminian nie może aktywować receptorów NMDA, co prowadzi do zmniejszonej aktywności kinazy czynnika eEF2, co z kolei zmniejsza jego fosforylację i prowadzi do wzmożonej translacji BDNF [25].

Podobnie jak w przypadku hipotezy odhamowania uwalniania glutaminianu Monteggia i wsp. [25] wykazali, że przeciwdepresyjna aktywność ketaminy jest zależna od aktywacji receptorów AMPA, ponieważ blokada tych receptorów za pomocą odpowiedniego antagonisty znosiła przeciwdepresyjny efekt ketaminy. Hipoteza ta próbuje wyjaśnić różnice w przeciwdepresyjnej aktywności poszczególnych antagonistów receptora NMDA. Memantyna, która także blokuje receptor NMDA, w przeciwieństwie do ketaminy nie charakteryzuje się długotrwałą aktywnością przeciwdepresyjną u myszy [26]. By to wyjaśnić, należy przypomnieć, że jednym z fizjologicznych czynników blokujących receptor NMDA jest jon magnezowy ulokowany we wnętrzu kanału receptora. Badania z wykorzystaniem hodowli *in vitro* komórek hipokampa wykazały, że zarówno memantyna, jak i ketamina blokują receptor NMDA w warunkach wolnych od jonów magnezowych. Natomiast w sytuacji, gdy jony magnezowe znajdują się

w fizjologicznym stężeniu, wtedy tylko ketamina jest w stanie zablokować receptor i tym samym aktywować procesy translacji, które są zależne od czynnika eEF2 [26].

Hipoteza bezpośredniego hamowania receptorów NMDA ma jeszcze jeden ciekawy wariant. Multidyscyplinarne badania wskazują na anatomiczno-funkcjonalne zróżnicowanie receptorów NMDA w obrębie ich miejscowej ekspresji neuronalnej. W ten sposób wyodrębnia się synaptyczne receptory NMDA (leżące w gęstości synaptycznej) i tzw. ekstrasynaptyczne (leżące poza synapsą). Receptory ekstrasynaptyczne mogą zostać aktywowane przez glutaminian, który stale znajduje się w przestrzeni pozasynaptycznej. Gdy stężenie pozasynaptycznego glutaminianu jest zbyt wysokie, receptory ekstrasynaptyczne mogą zwiększyć swoją aktywność, w konsekwencji prowadząc do atrofii, a nawet śmierci komórek nerwowych w wyniku ekscytotoksyczności [27] (ryc. 1). Podejrzewa się, że mechanizm ten jest jedną z możliwych odpowiedzi organizmu na przewlekły stres czy stany zapalne (może być to powiązane z zaburzeniem funkcji gleju, który reguluje stężenie glutaminianu poza komórką nerwową). Zatem blokada tych receptorów może być istotnym komórkowym mechanizmem, który także należy brać pod uwagę w przypadku mechanizmu działania ketaminy. Na molekularnym poziomie wzmożona aktywność receptorów ekstrasynaptycznych powiązana jest z zahamowaniem aktywności kinazy mTOR. Podanie ketaminy ten proces odwraca [28].

Podsumowując, wyniki badań uzyskane przez grupę Montegii nie potwierdziły wcześniejszych doniesień dotyczących kluczowej roli kinazy mTOR. Podanie rapamycyny, która jest inhibitorem mTOR nie zablokowało przeciwdepresyjnych efektów ketaminy. Trzeba jednak zaznaczyć, że modele eksperymentalne dobrane przez obydwa zespoły różniły się gatunkiem zwierząt laboratoryjnych, sposobem przygotowania materiału badawczego czy drogą podawania rapamycyny [16, 24, 25]. Pomimo widocznych różnic cechą wspólną dla obydwu hipotez jest niezbędny udział BDNF i receptorów AMPA w przeciwdepresyjnym działaniu ketaminy. Co prawda każda z tych hipotez zwraca uwagę na inne komórkowe funkcje tej neurotrofiny, jednak obecnie trudno wątpić w to, że BDNF jest niezbędny do uzyskania pełnej odpowiedzi przeciwdepresyjnej wywoływanej ketaminą. Wciąż otwartą pozostaje kwestia, czy istnieje możliwość uzgodnienia opisanych powyżej mechanizmów w jeden wspólny biologiczny proces aktywowany przez ketaminę. Odpowiedź na fundamentalne pytanie, czy tego typu teoretyczna unifikacja jest możliwa, wymaga dalszych badań i nowych danych empirycznych.

Na koniec warto zwrócić uwagę, że w myśl tych hipotez działanie ketaminy związane jest z aktywacją procesów komórkowych w korze przedczołowej (Duman – szczury) lub hipokampie (Monteggia – myszy) zwierząt laboratoryjnych. Zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak i badania przedkliniczne wskazują, że dysfunkcjonalność kory przedczołowej i hipokampa jest przyczynowo powiązana z rozwojem depresji u ludzi czy zachowaniem prodepresyjnymi u zwierząt [29]. Trzeba mieć jednak na uwadze to, że depresja u ludzi czy przewlekły stres (rozumiany jako zwierzęcy model depresji) są patologicznymi stanami, których biologiczne skutki nie ograniczają się tylko do zaburzenia funkcjonowania kory przedczołowej i hipokampa. W związku z tym warto także stawiać pytania, czy i w jaki sposób ketamina może

regulować funkcjonowanie pozostałych struktur mózgu uwikłanych w procesy chrobotwórcze prowadzące do depresji.

Blokada receptorów NMDA znajdujących się w jądrach bocznych uzdeczek (habenula)

Od pewnego czasu jądra boczne uzdeczek (struktura wchodząca w skład nadwzgorza) znajdują się w obszarze zainteresowań naukowców zajmujących się biologicznym podłożem depresji, ponieważ chroniczny stres u zwierząt powoduje aktywację tych struktur [30]. Także analiza wolumetryczna oraz wyniki badań uzyskane za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) u ludzi chorych na depresję wskazują, że funkcja jąder bocznych uzdeczek może być zaburzona [31]. Z anatomiczno-funkcjonalnego punktu widzenia stres zwiększa aktywność glutaminianergicznych neuronów jąder bocznych uzdeczek u zwierząt laboratoryjnych, czego następstwem jest zahamowanie dopaminergicznych neuronów leżących w śródmózgowiu. Jest to o tyle istotne, że dopaminergiczne neurony śródmózgowia są zaangażowane w przetwarzanie informacji dotyczących bodźców nagradzających [31]. Procesy te mogą być znacząco upośledzone zarówno u ludzi chorych na depresję, jak i u zwierząt narażonych na różnego rodzaju przewlekły stres [31, 32].

W 2018 roku w czasopiśmie „Nature” ukazał się artykuł [33] traktujący o współzależności pomiędzy rolą jąder bocznych uzdeczek i przeciwdepresyjną aktywnością ketaminy. Jak się okazało, ketamina hamuje u myszy NMDA-zależne uwalnianie glutaminianu w jądrach bocznych uzdeczek (*glutamate bursts*), co zostało powiązane z jej przeciwdepresyjną aktywnością. Równocześnie ci sami badacze [33] odkryli przyczynową zależność pomiędzy NMDA-zależną aktywnością jąder bocznych uzdeczek a prądami wapniowymi zależnymi od niskonapięciowych kanałów wapniowych typu T, co w przyszłości może być także wykorzystane do opracowywania nowych leków przeciwdepresyjnych. Niestety pierwsze próby kliniczne z etosuksimidem, który jest lekiem blokującym ten kanał, nie wypadły pomyślnie [34]. Podobnie jak badania na zwierzętach, których wyniki zdają się stawiać pod znakiem zapytania potencjalne znaczenie blokady tych kanałów wapniowych w kontekście leczenia depresji [35]. Warto podkreślić, że zahamowanie aktywności neuronów bocznych jąder uzdeczek jest prawdopodobnie związane z początkiem działania ketaminy, a niekoniecznie ma wpływ na jej długotrwałe efekty. By to jednak w pełni rozstrzygnąć, potrzebne są dalsze badania.

Przeciwdepresyjny mechanizm S – i R-ketaminy oraz ich metabolitów

Opisane dotychczas wyniki badań odnosiły się do aktywności przeciwdepresyjnej mieszaniny racemicznej ketaminy, która zawiera w równych ilościach dwa enancjomery: S – i R-ketaminę. Poza tym, że te stereoizomery skracają światło spolaryzowane w odwrotnych kierunkach, ich właściwości fizyczne są takie same. Najistotniejsze jednak jest to, że różnią się one od siebie aktywnością biologiczną. Już podstawowa analiza powinowactwa do receptora NMDA ujawnia wyraźne różnice. Najsilniej z receptorem NMDA wiąże się S-ketamina ($K_i=0,2\mu\text{M}$), pośredni stopień wiązania

charakteryzuje racemat ($K_i=0,54\mu\text{M}$), a najniższe powinowactwo ma R-ketamina ($K_i=1,2\mu\text{M}$) [36]. Jak pokazują wyniki badań japońskich naukowców z grupy Kenjiego Hashimoto [37, 38], R-ketamina jest bardziej aktywna od S-ketaminy w kilku zwierzęcych modelach depresji. Co więcej, badania tych naukowców [39] pokazują, że R-ketaminę charakteryzuje niższy potencjał do wywoływania skutków ubocznych.

Dane dotyczące efektów ubocznych uzyskane w badaniach na zwierzętach zdają się być zgodne z obserwacjami klinicznymi [38], w których to S-ketamina ma wyższy potencjał do wywoływania skutków psychomimetycznych. Z mechanistycznego punktu widzenia przeciwdepresyjne działanie obydwu enancjomerów u zwierząt narażonych na chroniczny stres jest zależne od aktywacji wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnału BDNF/TrkB i receptorów AMPA, ponieważ farmakologiczna blokada obydwu receptorów zupełnie blokuje ich przeciwdepresyjną aktywność [38]. Jednocześnie obydwa enancjomery zwiększają u stresowanych myszy ekspresję BDNF, ufosforylowanej (aktywnej) formy receptora TrkB i podjednostki GluA1 receptora AMPA w korze przedczołowej i zakręcie zębatym hipokampa. Zmiany te są skorelowane ze zwiększoną gęstością kolców dendrytycznych w tych strukturach, obserwowanych po podaniu obydwu stereoizomerów [38]. Zmniejszoną ekspresję aktywnej ufosforylowanej formy receptora TrkB i BDNF odnotowano także w polu CA3 hipokampa stresowanych myszy. Co warto podkreślić, tylko enancjomer R-ketaminy hamuje te zmiany [38]. Na tę chwilę trudno powiedzieć, na ile ta różnica przekłada się na aktywność przeciwdepresyjną poszczególnych enancjomerów.

Omawiając hipotezę odhamowania uwalniania glutaminianu, wspomniano o bardzo ważnej roli kinaz ERK i mTOR w wewnątrzkomórkowej kaskadzie przekazywania sygnału, nieodzownej dla przeciwdepresyjnej aktywności mieszaniny racemicznej ketaminy [16, 24]. Badania nad mechanizmem działania poszczególnych enancjomerów pokazały, że ich aktywność jest w różny sposób zależna od fosforylacji kinaz ERK i mTOR. Chroniczny stres powodował zarówno w korze przedczołowej, jak i hipokampie myszy zmniejszoną fosforylację obydwu kinaz. Co ciekawe, tylko podanie pojedynczej dawki S-ketaminy przywraca poziom ufosforylowanej kinazy mTOR do wyjściowego stanu. Dodatkowo podanie rapamycyny, inhibitora kinazy mTOR, hamuje przeciwdepresyjną aktywność S-ketaminy. Zablokowanie farmakologiczne kinazy ERK nie ma wpływu na aktywność S-ketaminy. W przypadku enancjomeru R-ketaminy to fosforylacja kinazy ERK jest niezbędna do tego, by behawioralne i biochemiczne skutki przewlekłego stresu u myszy zostały odwrócone. Równocześnie podanie inhibitora kinazy ERK znosi przeciwdepresyjną aktywność R-ketaminy, natomiast blokada mTOR nie ma na nią wpływu [36].

Wyniki te stają się jeszcze bardziej interesujące w świetle ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych. W 2019 roku amerykańscy psychiatrzy [40] sprawdzali, czy doustne podanie rapamycyny ludziom chorym na depresję lekooporną osłabi przeciwdepresyjną skuteczność pojedynczej dawki ketaminy. Ku pewnemu zdziwieniu rapamycyna podawana doustnie nie obniżyła klinicznej skuteczności ketaminy, a nawet zaobserwowano wydłużony czas działania połączenia ketaminy z rapamycyną. Najprostszym wyjaśnieniem tego fenomenu może być fakt, że biologiczny mechanizm działania ketaminy u gryzoni nie jest do końca tożsamy z efektami, jakie lek ten wy-

wołuje u ludzi. Wydaje się jednak, że taki punkt widzenia może być zbyt uproszczony i nosić znamiona przedwczesnej kapitulacji. Warto zwrócić uwagę, że w badaniach na zwierzętach rapamycyna jest najczęściej podawana bezpośrednio do struktur mózgowych [16, 24], co najprawdopodobniej warunkuje jej dużo wyższe stężenie w mózgu niż to, które jest obserwowane po podaniu dojelitowym. Nie ma pewności, że dawka podana doustnie ludziom jest wystarczająca, by zablokować w dostatecznym stopniu mózgową kinazę mTOR. Tym samym wzmożona kliniczna skuteczność połączenia ketaminy i rapamycyny może w dużej mierze zależeć od obwodowych, przeciwzapalnych właściwości rapamycyny.

Analizując dalej opisaną powyżej sytuację, nie można wykluczyć, że podana u ludzi rapamycyna dostaje się w odpowiednim stężeniu do mózgu i blokuje kinazę mTOR. Jeśli jednak założyć, że u ludzi, podobnie jak u myszy, efekt przeciwdepresyjny R-ketaminy nie jest zależny od aktywacji kinazy mTOR, to rapamycyna może blokować tylko te mechanizmy, które specyficznie aktywuje S-ketamina. Tym samym synergistyczny efekt podania ketaminy i rapamycyny może być związany z przeciwzapalną aktywnością rapamycyny i enancjomeru R-ketaminy. Wydaje się, że R-ketamina, jako potencjalny lek przeciwdepresyjny może być bardzo ciekawą perspektywą farmakoterapeutyczną, zwłaszcza że pierwsze próby kliniczne, przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów dotkniętych lekooporną depresją, są obiecujące [41].

Niestety nie jest to koniec komplikacji w odniesieniu do zrozumienia przeciwdepresyjnego mechanizmu działania ketaminy. Ketamina jak większość ksenobiotyków jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom P450. W pierwszej fazie macierzyste cząsteczki, czyli R- i S-ketamina, rozkładane są do norketamin (NK) lub do dehydronorketamin. W następnym etapie NK są metabolizowane do hydroksynorketamin (HNK) [42]. Z racji tego, że ketamina jest związkiem optycznie czynnym, powstają formy S i R tych metabolitów. Jak się okazuje, niektóre z nich w badaniach na zwierzętach wykazują aktywność przeciwdepresyjną. Jak dotąd najciekawiej w tym kontekście wypada 2R,6R-hydroksynorketamina (2R,6R-HNK). Metabolit ten jest skuteczny w wielu zwierzęcych behawioralnych testach [43–45]. Co więcej, jego efekty przeciwdepresyjne nie są obciążone działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu racematu czy S-ketaminy [45]. Podobnie jak mieszanina racemiczna czy poszczególne enancjomery wywołuje on długotrwałą odpowiedź przeciwdepresyjną. Ponadto bardzo interesująco prezentują się obserwacje uwzględniające rozróżnienie na płeć zwierząt. Metabolit 2R,6R-HNK działa silniej w mysich samic niż u samców. W badaniach tych [45] ketamina w większym stopniu jest metabolizowana do 2R,6R-HNK u samic niż u samców i jednocześnie u samic efekt przeciwdepresyjny jest obserwowany po niższej dawce, co może być związane z jej silniejszym metabolizmem i wyższym stężeniem 2R,6R-HNK w mózgu.

Obecnie wewnątrzkomórkowe mechanizmy indukowane przez 2R,6R-HNK zdają się być takie same jak w przypadku poszczególnych enancjomerów i racematu. Kluczowe są aktywacja takich kinaz jak mTOR i ERK w korze przedczołowej i hipokampie oraz odblokowanie translacji BDNF poprzez defosforylację czynnika eEF2 w hipokampie [45, 46]. Znaczenie BDNF w przeciwdepresyjnej aktywności 2R,6R-HNK zostało także udokumentowane w badaniach [46], w których wyko-

rzystano myszy transgeniczne z polimorfizmem Val66Met, u których metabolit ten nie wywołuje odpowiedzi przeciwdepresyjnej w testach behawioralnych. Istotne różnice w mechanizmie działania 2R,6R-HNK i ketaminy pojawiają się w odniesieniu do pierwotnego molekularnego punktu uchwytu obydwu związków. Ze względu na fakt, iż 2R,6R-HNK ma znikome powinowactwo do receptora NMDA, jest mało prawdopodobne, aby mechanizm działania metabolitu był związany z blokadą tego receptora [47]. Wiadomo, że podobnie jak w przypadku wszystkich form ketaminy, do działania omawianego metabolitu konieczna jest aktywacja receptorów AMPA [45], jednak brak empirycznych przesłanek by związek ten łączył się bezpośrednio z tymi receptorami. W niedawno opublikowanym artykule [44] bardzo dobrze udokumentowana jest hipoteza o możliwym i niezbędnym udziale metabotropowych glutaminianergicznych receptorów typu 2 (mGluR2) w przeciwdepresyjnych właściwościach 2R,6R-HNK. Z badań tych jednak nie wynika bezpośrednia interakcja z mGluR2.

Aktualnie nie sposób rozstrzygnąć, co jest najważniejszym molekularnym punktem uchwytu dla 2R,6R-HNK [44]. Wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia ważne, o ile nie ważniejsze, jest to, na ile ten metabolit jest niezbędny dla pełnej przeciwdepresyjnej aktywności ketaminy i czy może być zastosowany jako samodzielny lek przeciwdepresyjny. Jak dotąd żadne wyniki badań klinicznych dotyczących aktywności potencjału terapeutycznego 2R,6R-HNK nie zostały ogłoszone. Natomiast próby oceny korelacji pomiędzy stężeniem 2R,6R-HNK we krwi po podaniu ketaminy a odpowiedzią terapeutyczną przyniosły sprzeczne rezultaty [48]. Niezbędne są kliniczne badania, by ostatecznie rozstrzygnąć tę kwestię, zwłaszcza że nie wszystkie zespoły badawcze potwierdziły w badaniach na zwierzętach aktywność 2R,6R-HNK. Warto jednak wspomnieć, że także inne metabolity ketaminy, takie jak S-NK i 2S,6S-HNK (obydwa z nich mają dużo wyższe powinowactwo do receptora NMDA niż 2R,6R-HNK i ich mechanizmy przynajmniej częściowo są NMDA-zależne), w mysich modelach depresji również działały przeciwdepresyjne [49, 50].

Podsumowanie

Od kilkadziesiąt lat lekarze psychiatrzy dysponują pokaźną grupą leków przeciwdepresyjnych, które w znacznej mierze pomagają osobom dotkniętym tym przewlekłym schorzeniem wrócić do zdrowia. Niestety pewna część chorych nie odpowiada prawidłowo na zaordynowane leczenie wymagając innych niż dotąd stosowanych strategii leczenia. Wydaje się, że szansą na pomoc dla tej grupy chorych jest terapia oparta na ketaminie, czy jej enancjomerze S-ketaminie. Niestety z klinicznego punktu widzenia obydwie wspomniane farmakoterapeutyczne możliwości obarczone są ryzykiem występowania poważnych działań niepożądanych, takich jak efekty psychomimetyczne czy wspomniane przez niektórych ryzyko nadużywania tych substancji. Zarówno wyniki badań klinicznych, jak i przedklinicznych poświęconych przeciwdepresyjnym właściwościom ketaminy w sposób istotny zmieniają myślenie na temat biologicznych mechanizmów powstawania depresji oraz farmakologicznych sposobów jej leczenia. Wydaje się, że te dwie dziedziny badań są ze sobą komplementarne i nierozzerwalnie związane. Mając na uwadze wszelkie zastrzeżenia co do wykorzystania ketaminy jako

leku przeciwdepresyjnego, należy podkreślić, że po raz pierwszy w systematyczny i powtarzalny sposób udało się dowieść, że można odwrócić na pewien ograniczony okres objawy depresji, unikając jednocześnie chronicznego podawania leków.

Jakkolwiek niektóre aspekty dotyczące molekularnego mechanizmu działania ketaminy zostały poznane, to zagadka nadal pozostaje do rozwikłania. Nie można ludzię się, że poznawanie mechanizmów działania w badaniach przedklinicznych jest wystarczające, by zrozumieć, jak działa ketamina u ludzi i który z metabolitów czy jej enancjomerów może być skutecznym, nowym lekiem przeciwdepresyjnym. Badania prowadzone na zwierzętach, jakkolwiek niezbędne, mają ograniczoną wartość poznawczą. Do pełnego sukcesu potrzebne są testy kliniczne, które ostatecznie weryfikują, dookreślają i ukierunkowują pracę farmakologów eksperymentalnych.

W niniejszym artykule przeglądowym zwrócono uwagę na najważniejsze odkrycia dotyczące biologicznych aspektów mechanizmu działania ketaminy. Najważniejsze nie oznaczają, że wszystkie. Z racji ograniczonej objętości tekstu autor pominął min. omówienie potencjalnego znaczenia układu opioidowego w przeciwdepresyjnym mechanizmie ketaminy oraz zależności pomiędzy przeciwdepresyjnymi efektami ketaminy a stanem zapalnym. Zwłaszcza drugi z tematów wymagałby odrębnego i dokładnego omówienia.

Piśmiennictwo

1. Domino EF. *History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs*. J. Psychedelic Drugs. 1980; 12(3–4): 223–227.
2. Domino EF. *Taming the ketamine tiger*. 1965. *Anesthesiology*. 2010; 113(3): 678–684.
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS i wsp. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(4): 351–354.
4. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67(8): 793–802.
5. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA i wsp. *Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder*. *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 71(12): 1605–1611.
6. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. *Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression*. *Biol. Psychiatry*. 2009; 66(5): 522–526.
7. Zarate CA Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006; 63(8): 856–864.
8. Pochwat B, Nowak G, Szewczyk B. *An update on NMDA antagonists in depression*. *Expert Rev. Neurother*. 2019; 19(11): 1055–1067.
9. Rosenblat JD, McIntyre RS, Alves GS, Fountoulakis KN, Carvalho AF. *Beyond Monoamines- Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review*. *Curr. Neuropharmacol*. 2015; 13(5): 636–55.

10. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. *The dissociative anaesthetics, ketamine and phen-cyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate*. Br. J. Pharmacol. 1983; 79(2): 565–575.
11. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. *Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors*. Anesthesiology. 1997; 86(4): 903–917.
12. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. *NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease*. Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14(6): 383–400.
13. Trullas R, Skolnick P. *Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions*. Eur. J. Pharmacol. 1990; 185(1): 1–10.
14. Nowak G, Paul IA, Popik P, Young A, Skolnick P. *Ca²⁺ antagonists effect an antidepressant-like adaptation of the NMDA receptor complex*. Eur. J. Pharmacol. 1993; 247(1): 101–102.
15. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. *Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 269(1): 95–102.
16. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M i wsp. *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists*. Science. 2010; 329(5994): 959–964.
17. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. *Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex*. J. Neurosci. 1997; 17(8): 2921–2927.
18. Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. *Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine*. Neuropharmacology. 2012; 62(1): 35–41.
19. Duman RS, Voleti B. *Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents*. Trends Neurosci. 2012; 35(1): 47–56.
20. Gerhard DM, Pothula S, Liu RJ, Wu M, Li XY, Girgenti MJ i wsp. *GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions*. J. Clin. Invest. 2020; 130(3): 1336–1349.
21. Pothula S, Kato T, Liu RJ, Wu M, Gerhard D, Shinohara R i wsp. *Cell-type specific modulation of NMDA receptors triggers antidepressant actions*. Mol. Psychiatry. 2020. Doi: 10.1038/s41380-020-0796-3.
22. Duman RS, Shinohara R, Fogaca MV, Hare B. *Neurobiology of rapid-acting antidepressants: convergent effects on GluA1-synaptic function*. Mol. Psychiatry. 2019; 24(12): 1816–1832.
23. Liu RJ, Lee FS, Li XY, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK. *Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex*. Biol. Psychiatry. 2012; 71(11): 996–1005.
24. Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H i wsp. *Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure*. Biol. Psychiatry. 2011; 69(8): 754–761.
25. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF i wsp. *NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses*. Nature. 2011; 475(7354): 91–95.
26. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. *Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111(23): 8649–8654.
27. Parsons MP, Raymond LA. *Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders*. Neuron. 2014; 82(2): 279–293.

28. Zanos P, Gould TD. *Mechanisms of ketamine action as an antidepressant*. Mol. Psychiatry. 2018; 23(4): 801-811.
29. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants*. Nat. Med. 2016; 22(3): 238–249.
30. Li B, Piriz J, Mirrione M, Chung C, Proulx CD, Schulz D i wsp. *Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression*. Nature. 2011; 470(7335): 535–539.
31. Browne CA, Hammack R, Lucki I. *Dysregulation of the Lateral Habenula in Major Depressive Disorder*. Front. Synaptic Neurosci. 2018; 10:46.
32. Gold PW, Kadriu B. *A Major Role for the Lateral Habenula in Depressive Illness: Physiologic and Molecular Mechanisms*. Front. Psychiatry. 2019; 10:320.
33. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S i wsp. *Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression*. Nature. 2018; 554(7692): 317–322.
34. Zhang K, Jia G, Xia L, Du J, Gai G, Wang Z i wsp. *Efficacy of anticonvulsant ethosuximide for major depressive disorder: a randomized, placebo-control clinical trial*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2020. Doi: 10.1007/s00406-020-01103-4.
35. Tan S, Wang Y, Chen K, Long Z, Zou J. *Ketamine Alleviates Depressive-Like Behaviors via Down-Regulating Inflammatory Cytokines Induced by Chronic Restraint Stress in Mice*. Biol. Pharm. Bull. 2017; 40(8): 1260–1267.
36. Yang C, Ren Q, Qu Y, Zhang JC, Ma M, Dong C i wsp. *Mechanistic Target of Rapamycin-Independent Antidepressant Effects of (R)-Ketamine in a Social Defeat Stress Model*. Biol. Psychiatry. 2018; 83(1): 18–28.
37. Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi JI, Hashimoto K i wsp. *Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2017; 361(1): 9–16.
38. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M i wsp. *R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects*. Transl. Psychiatry. 2015; 5:e632.
39. Yang C, Qu Y, Abe M, Nozawa D, Chaki S, Hashimoto K. *(R)-Ketamine Shows Greater Potency and Longer Lasting Antidepressant Effects Than Its Metabolite (2R,6R)-Hydroxynorketamine*. Biol. Psychiatry. 2017; 82(5): e43-e4.
40. Abdallah CG, Averill LA, Gueorguieva R, Goktas S, Purohit P, Ranganathan M i wsp. *Modulation of the antidepressant effects of ketamine by the mTORC1 inhibitor rapamycin*. Neuropsychopharmacology. 2020; 45(6): 990–997.
41. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F i wsp. *Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2020. Doi: 10.1007/s00406-020-01110-5.
42. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P i wsp. *Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms*. Pharmacol. Rev. 2018; 70(3): 621–660.
43. Yao N, Skiteva O, Zhang X, Svenningsson P, Chergui K. *Ketamine and its metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine induce lasting alterations in glutamatergic synaptic plasticity in the mesolimbic circuit*. Mol. Psychiatry. 2018; 23(10): 2066–2077.
44. Zanos P, Highland JN, Stewart BW, Georgiou P, Jenne CE, Lovett J i wsp. *(2R,6R)-hydroxynorketamine exerts mGlu2 receptor-dependent antidepressant actions*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. Doi: 10.1073/pnas.1819540116.

45. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI i wsp. *NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites*. *Nature*. 2016; 533(7604): 481–486.
46. Fukumoto K, Fogaca MV, Liu RJ, Duman C, Kato T, Li XY i wsp. *Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the antidepressant actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(1): 297–302.
47. Lumsden EW, Troppoli TA, Myers SJ, Zanos P, Aracava Y, Kehr J i wsp. *Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(11): 5160–5169.
48. Abdallah CG. *(2R,6R)-Hydroxynorketamine (HNK) plasma level predicts poor antidepressant response: is this the end of the HNK pipeline?* *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45(8): 1245–1246.
49. Yang C, Kobayashi S, Nakao K, Dong C, Han M, Qu Y i wsp. *AMPA Receptor Activation-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolite (S)-Norketamine*. *Biol. Psychiatry*. 2018; 84(8): 591–600.
50. Yokoyama R, Higuchi M, Tanabe W, Tsukada S, Naito M, Yamaguchi T i wsp. *(S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine exert potent antidepressant-like effects in a chronic corticosterone-induced mouse model of depression*. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2020; 191: 172876.

Adres: Bartłomiej Pochwat

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie,

Zakład Neurobiologii

31-343 Kraków, ul. Smętna 12

e-mail: pochwat@if-pan.krakow.pl

Otrzymano: 26.11.2020

Zrecenzowano: 5.03.2021

Przyjęto do druku: 5.03.2021