

# Ny viden om hvordan depressionsmedicin bindes i hjernens nerveceller

*Med ny præcision kortlægger Århus-forskere hvordan depressionsmedicin virker. Opdagelserne giver håb om at udvikle forbedret depressionsmedicin til de omkring 200.000 danskere der lider af depression.*

*De nye forskningsresultater er publiceret i de internationale anerkendte videnskabelige tidsskrifter Journal of the American Chemical Society og Journal of Biological Chemistry.*

## **FAKTA: Hvordan virker depressionsmedicin?**

Depressionsmedicin virker ved at øge mængden af signalstoffet serotonin i mellemrummet mellem nervecellerne i hjernen.

Som et led i kommunikationen mellem nervecellerne sender disse løbende serotonin ud af cellerne for efter kort tid atter at genoptage den. Det er et protein i nervecellernes væg som virker som en pumpe og sørger for denne genoptagelse.

Depressionsmedicin virker ved at sætte sig som en prop i disse proteiner. Men præcist hvor og hvordan den gør det har indtil nu været ukendt.

## **Århus-forskere beskriver hvordan depressionsmedicin binder sig i nervecellerne**

Der har i forskerverdenen været uenighed om hvorledes depressionsmedicinen binder sig til det protein i nervecellens væg som transporterer serotonin ind i nervecellen. Det har Århus-forskerne nu klarlagt.

Desuden har forskerne udviklet en præcis model af molekylernes struktur i pumpen – dvs. af det protein i nervecellens væg som transporterer serotonin ind i nervecellen.

Forskerne ved nu også præcis hvordan forskellige typer depressionsmedicin binder sig og er orienteret rent rumligt i pumpe-proteinet i nervecellens væg når de stopper transporten af serotonin ind i i nervecellen.

Se detaljer i de tre figurer og figurtekster.

## **Håb om forbedret behandling af deprimerede**

Det er afgørende for udviklingen af bedre depressionmedicin at forskere og medicinalindustrien har præcis kendskab til de molekylære processer mellem depressionsmedicin og transportprotein.

– Vores opdagelser er af største vigtighed i denne sammenhæng, siger Steffen Sinning fra Aarhus Universitetshospital, og fortsætter:

– Vores nye forskningsresultater er grundforskning der kan blive til stor nytte for den farmaceutiske industri. Vi stiller således den nye viden frit til rådighed for alle verdens forskere og medicinalindustrien.

Udover at de nye resultater er banebrydende i sig selv som grundforskning, giver de nu mulighed for at forskerne kan finde uudnyttede muligheder for forbedring af den eksisterende medicin. Det giver håb om at designe ny depressionsmedicin med højere effektivitet, færre bivirkninger og som virker hurtigere.

## **Tværfagligt samarbejde har muliggjort resultaterne**

De nye forskningsresultater er opnået i et frugtbart tværdisciplinært samarbejde mellem tre specialiserede århusianske forskningsgrupper.

De tre grupper kommer fra Kemisk Institut på Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital i Risskov og deres forskningsfelter er hhv.:

- Biomodellering (Kemisk Institut): Forskerne bruger computersimuleringer til at lave teoretiske 3D-modeller af molekylerne.
- Organisk syntese (Kemisk Institut); Forskerne fremstiller stoffer i laboratoriet der er beslægtet med den eksisterende depressionsmedicin
- Molekylær neurobiologi (Aarhus Universitetshospital i Risskov): Forskerne studerer de molekylære mekanismer der ligger til grund for depressionsmedicinens binding til transportproteinerne i nervecellerne.

De tre forskergrupper har opnået resultaterne ved at lave teoretiske computerberegnete modeller for depressionsmedicinens binding til transportproteinet. De har efterfølgende lavet varianter af de eksisterende typer depressionsmedicin og ved i laboratoriet at teste disse på forskellige varianter af transportproteinet i cellekulturer har de kunnet konstatere hvilke af de teoretiske computerberegnete modeller der er de rigtige. Derved har forskerne opnået et detaljeret billede af hvordan depressionsmedicinen er orienteret inde i transportproteinet og dermed hvordan den er i stand til at blokere det.

- Den teoretiske og den eksperimentelle forskning støtter og komplementerer dermed hinanden og konklusionerne bliver derved stærkere end summen af vore tre gruppers individuelle bidrag, siger Henrik Helligsø Jensen fra Kemisk Institut.

## **FAKTABOKS 1**

De nye opdagelser giver håb om en forbedring af den eksisterende depressionsmedicin. Der er store menneskelige og samfundsøkonomiske omkostninger forbundet med at flere og flere mennesker udvikler depressioner. Depression er invaliderende både erhvervsmæssigt og socialt og kan føre til selvmord.

Mindst hver femte dansker kan forvente at få en depression på et tidspunkt i sit liv og FN's verdenssundhedsorganisation, WHO, forventer at depression i år 2020 vil blive den næstdyreste af alle sygdomme for samfundet. Effektiv behandling af depression er derfor afgørende for de deprimerede, deres pårørende samt for samfundet.

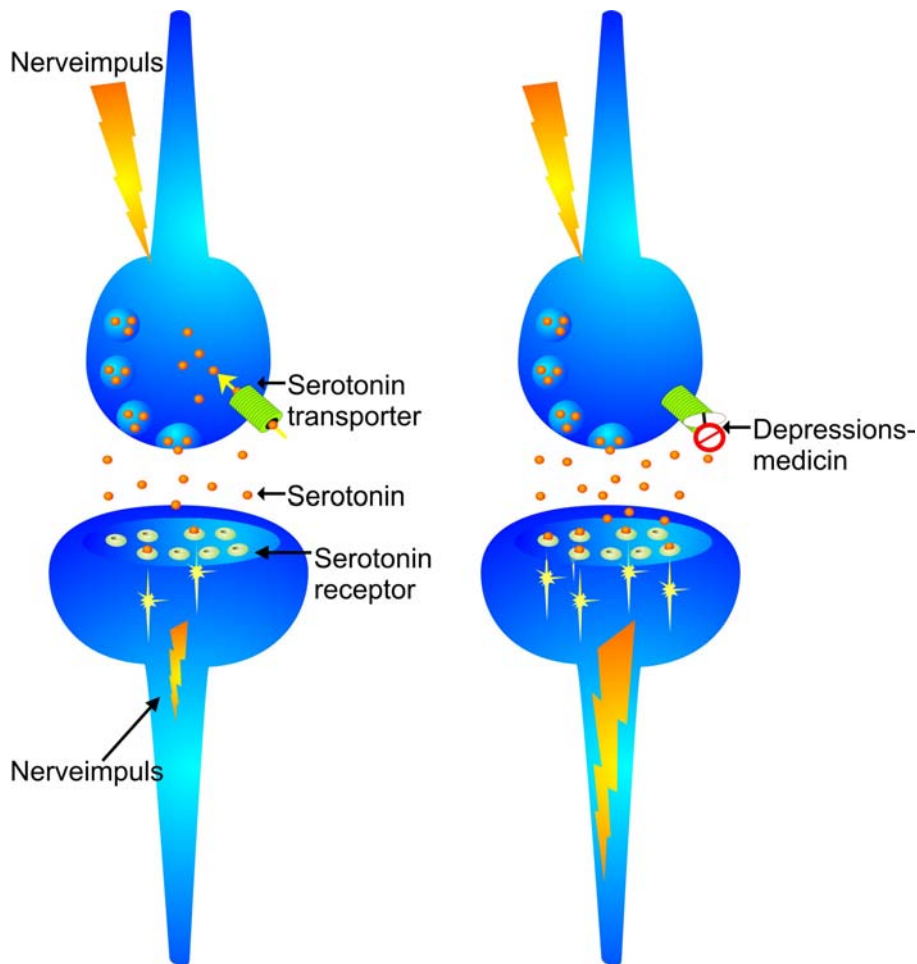
Behandlingen besværliggøres med den nuværende medicin af at der typisk går 3-5 uger fra en patient påbegynder behandlingen med depressionsmedicin til virkningen indtræder.

Derudover er nuværende depressionsmedicin virkningsløs for omkring 1/3 af befolkningen.

## **FAKTABOKS 2**

Serotonin er et signalstof der blandt andet produceres i visse områder af hjernen. I hjernen fungerer serotonin som signalstof mellem nerveceller og denne kommunikation vides at spille en rolle ved depression.

Signaleringen påvirkes af den type depressionsmedicin som kaldes SSRI-præparater (selektive serotoninoptagshæmmere) og TCA-præparater (tricykliske antidepressiva). Det er fx stoffer som escitalopram, clomipramin og imipramin, som markedsføres i Danmark under navnene Cipralex® Anafranil® og Imipramin®.



**FIGUR 1**

**Kommunikationen mellem nerveceller**

Signalerne i vores nervesystem løber i nerterne som et elektrisk signal, mens signalet fra den ene nervecelle til den anden overføres ved signalstoffer som eksempelvis serotonin.

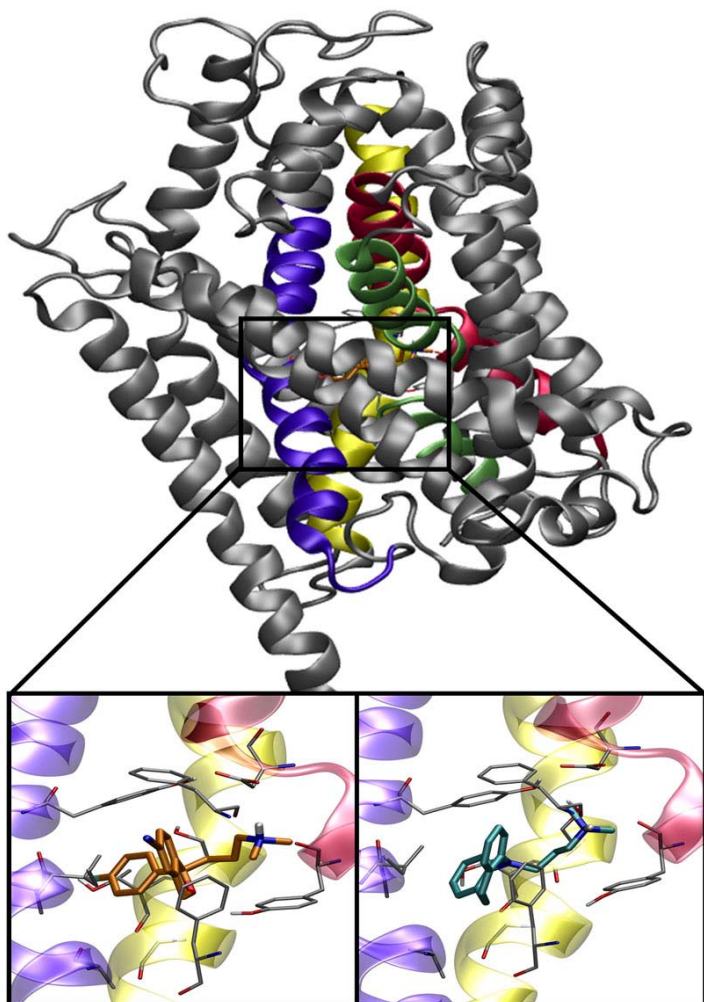
Når det elektriske signal når frem til enden af nervecellen, får det den til at udskille stoffet serotonin (de orange kugler) i mellemrummet mellem de to nerveceller. Serotoninen siver nu over til naborerven og binder sig her til en receptor. Dette udløser en elektrisk nerveimpuls som så løber videre i den næste nervecellen osv.

Den første nervecelle kan genoptage serotoninen vha. af transportproteiner (det grønne rør) i nervecellens væg.

**Depressionsmedicinens virkemåde**

Depressionsmedicin virker ved at blokere transportproteinet (det grønne rør til højre) og dermed øges mængden af serotonin i mellem nervecellerne og dette giver patienterne en lindring af deres depressionssymptomer.

{Figur 1 findes i højopløst udgave i vedlagte fil}



## FIGUR 2

Tegningen viser hvordan depressionsmedicinen af mærkerne Escitalopram (Cipralex®), tv, og imipramin Imipramin®), th, begge er bundet centralt i transportproteinet for signalstoffet serotonin.

Forskerne har fundet ud af hvordan depressionsmedicinen er orienteret inde i transportproteinet ved at kombinere computerbaseret biomodellering, organisk kemisk syntese og molekylær neurobiologi.

Nederst er vist en forenkling af hvordan depressionsmedicin er bundet idet der her kun er vist den del af transportproteinet der er i umiddelbar nærhed og dermed er afgørende for hvordan og hvor kraftigt depressionsmedicinen blokerer transporten af serotonin ind i nervecellerne. {Figur 2 findes i højopløst udgave i vedlagte fil}

### Yderligere info

Steffen Sinning og Ove Wiborg (Neurobiologi)  
Center for Psykiatrisk Forskning  
Aarhus Universitetshospital, Risskov  
Telefon 7789 3623, mobil 4076 8836.

[steffen.sinning@cpf.au.dk](mailto:steffen.sinning@cpf.au.dk)

<http://person.au.dk/steffen.sinning@cpf>

Henrik Helligsø Jensen (Organisk syntese)  
Kemisk Institut

Aarhus Universitet  
Telefon: Tlf: 8942 3963,  
[hhj@chem.au.dk](mailto:hhj@chem.au.dk)  
[http://www.chem.au.dk/da/staff/index.html?action=3&person\\_id=338](http://www.chem.au.dk/da/staff/index.html?action=3&person_id=338)

Professor Birgit Schiøtt (Biomodellering)  
Kemisk Institut og iNANO  
Aarhus Universitet  
Telefon: Tlf: 8942 3953, (mobil 2982 6882)  
[birgit@chem.au.dk](mailto:birgit@chem.au.dk)  
<http://person.au.dk/da/birgit@chem.au.dk>

De nye forskningsresultater er publiceret i de to internationale anerkendte videnskabelige tidsskrifter:

Journal of the American Chemical Society, 2010, 132 (4), pp 1311-1322

(<http://dx.doi.org/10.1021/ja906923j>) og

Journal of Biological Chemistry

(<http://www.jbc.org/gca?allch=&submit=Go&gca=jbc%3BM109.045401v1>).